

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PORTRAIT BIOPSYCHOSOCIAL DES DIFFÉRENCES DE SEXE ET DE GENRE DANS LA
DOULEUR EXPÉRIMENTALE ET CHRONIQUE

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
MÉLANIE RACINE

NOVEMBRE 2011

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes ont contribué de façon directe ou indirecte à l'élaboration de cette thèse. Je tiens tout d'abord, à remercier mon directeur de thèse, D^r Gilles Dupuis, pour avoir considéré mon potentiel et m'avoir permis d'entreprendre des études doctorales. Ses commentaires encourageants ainsi que sa vaste expérience en recherche et en statistiques ont été essentiels à la réalisation de cette thèse. Je désire aussi remercier chaleureusement ma co-directrice, D^r Manon Choinière, professeure au département d'anesthésiologie de l'Université de Montréal et directrice du Groupe de recherche sur la douleur au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), pour avoir cru dès le départ en mes capacités. Son dévouement et ses conseils judicieux m'ont permis de mener à terme ce projet. Qui plus est, D^r Choinière m'a consacré un temps considérable à chaque étape de cette thèse et elle m'a aidé à développer mes habilités de chercheur en m'enseignant plusieurs principes fondamentaux, dont la rigueur scientifique, le sens de l'autonomie et la confiance en soi. Je tiens également à remercier les membres du jury du comité d'évaluation de mon projet de recherche doctoral incluant D^r Thérèse Bouffard, professeure au département de psychologie de l'Université du Québec à Montréal (UQAM) ainsi que D^r Bianca D'Antono, chercheure adjointe au département de psychiatrie de l'Université de Montréal et professeure associée au département de psychologie de l'UQAM.

Mes remerciements les plus sincères vont aussi à certaines membres de l'équipe du Dr Choinière dont mesdames Lucie Germain, Denise Héroux, Isabelle Jeannotte, Maryse Ménard, Ann Rusnov, Annie Trépanier et Linda Turgeon qui m'ont apporté une aide précieuse que ce soit en termes de collecte de données, du travail administratif ou de soutien moral. Je désire remercier plus spécialement madame Hélène Lanctôt, infirmière coordonnatrice du Groupe de recherche sur la douleur du CRCHUM, pour sa patience et son implication dans le présent projet de recherche doctoral. Des remerciements spéciaux doivent aussi aller au D^r Dominique Dion, médecin à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et professeur adjoint de clinique au Département de médecine familiale de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, pour son empathie, sa façon rationnelle de percevoir les choses ainsi que temps qu'elle a investi dans la révision de mes écrits. Je tiens, par ailleurs, à souligner l'importance des personnes que j'ai rencontrées dans le domaine de la recherche qui ont participé indirectement à cette thèse de par leurs connaissances, leurs idées ou leur amitié. Un merci tout particulier au D^r Louis-Étienne Lorenzo, chercheur associé au Centre de recherche Robert Giffard de l'Université Laval, pour son soutien tant au plan personnel que professionnel, de même que Jason Guertin, étudiant au doctorat au CRCHUM, pour ses conseils, son enthousiasme et son amitié. Je tiens

aussi à souligner l'apport des D^{rs} Grisell Vargas, Marie-Christine Houde et Aline Boulanger du Centre d'expertise en gestion de la douleur de l'Hôtel Dieu du CHUM qui ont généreusement partagé leur expérience clinique avec moi. Enfin, je tiens à remercier madame Géraldine Martorella, candidate au doctorat et chargée d'enseignement à la Faculté des sciences infirmières de l'Université de Montréal, avec qui j'ai pu ventiler et échanger lors de l'élaboration et la rédaction de nos thèses respectives.

Certaines de mes pensées vont également à mes parents, Richard et Lorraine Racine, qui se sont montrés fiers de mes accomplissements et de mes réussites. Sans eux, je n'aurais pas eu la même détermination à accomplir cette thèse. Je remercie mon conjoint Martin-Luc Girard et mes amis qui m'ont offert des moments de qualité de vie et de soutien essentiels à l'ensemble de cette démarche de longue haleine. Je pense ici, entre autres, à Martin Désormeaux, Anne Descormiers, Benoît Lescarbeau, François-Xavier Robert, Hélène Potvin, Isabella Tirelli et Ria Ghai.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.	ix
RÉSUMÉ.	xi
 INTRODUCTION.	 1
CHAPITRE I	
CADRE THÉORIQUE.....	5
1.1 Problématique et rationnelle.....	5
1.1.1 Définition du sexe et du genre dans la problématique de la douleur chronique.....	6
1.1.2 Définition de la douleur chronique dans une perspective multidimensionnelle.....	7
1.1.3 La douleur chronique : un problème de santé répandu au Canada et ailleurs.....	10
1.1.4 La réalité des cliniques de traitement multidisciplinaire de la douleur la douleur au canada.....	12
1.2 Profil général des hommes et des femmes souffrant de douleur chronique.....	13
1.2.1 Variables sociodémographiques.....	14
1.2.2 Caractéristiques de la douleur chronique.....	15
1.2.3 Facteurs physiques et qualité de vie.....	16
1.2.4 Bien-être psychologique.....	20
1.2.5 Facteurs cognitifs.....	22
1.2.6 Comportements de santé et utilisation des ressources de santé.....	24
1.2.7 Coûts économiques.....	26
1.3 Description des différentes modalités employées en douleur expérimentale.....	27
1.4 Objectifs de recherche.....	28
1.5 Considérations méthodologiques.....	29
1.5.1 Revue des écrits scientifiques : douleur expérimentale et différentielle des sexes.....	29
1.5.2 Projet Canadien STOP-PAIN : le fardeau de la douleur chronique, est-ce une question de sexe/genre ?	32

CHAPITRE II

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉCRITS SCIENTIFIQUES DE 1998 À 2008 SUR LES DIFFÉRENCES LIÉES AU SEXE ET AU GENRE DANS LA DOULEUR EXPÉRIMENTALE : PARTIE 1 - LES HOMMES ET LES FEMMES PERÇOIVENT-ILS LA DOULEUR DIFFÉREMMENT	35
--	----

CHAPITRE III

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉCRITS SCIENTIFIQUES DE 1998 À 2008 SUR LES DIFFÉRENCES DE SEXE ET DE GENDRE DANS LA DOULEUR EXPÉRIMENTALE : PARTIE 2 - LES FACTEURS BIOPSYCHOSOCIAUX PEUVENT-ILS INFLUENCER DIFFÉREMMENT LA PERCEPTION DE LA DOULEUR CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES ?	106
---	-----

CHAPITRE IV

LE PROJET CANADIEN STOP-PAIN : LE FARDEAU DE LA DOULEUR CHRONIQUE DIFFÈRE-T-IL SELON LE SEXE ?	169
---	-----

CHAPITRE V

DISCUSSION GÉNÉRALE

5.1 Préambule.....	199
5.2 Volet 1 – Revue systématique sur la différentielle des sexes et la perception de la douleur expérimentale.....	200
5.2.1 Les hommes et les femmes perçoivent-ils différemment la douleur expérimentale ? (article 1)	200
5.2.2 Les facteurs biopsychosociaux peuvent-ils influencer différemment la perception de la douleur expérimentale chez les hommes et chez les femmes ? (article 2)	205
5.2.3 Limites de la revue systématique.....	208
5.2.4 Considérations méthodologiques et avenues de recherche future.....	210
5.3 Le fardeau de la douleur chronique diffère-t-il selon le sexe ? (article 3)	216
5.3.1 Limitations l'étude.....	220
5.3.2 Avenues de recherche future.....	221
5.4 Application et transfert des connaissances.....	222
5.5 Conclusions.....	224

APPENDICE A

DOCUMENTS RELATIFS AU RECRUTEMENT DES PATIENTS	226
--	-----

APPENDICE B

QUESTIONNAIRES ET INSTRUMENTS DE MESURE.....	234
--	-----

BIBLIOGRAPHIE.....	287
--------------------	-----

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
2.1	Flow diagram of the study selection and eligibility process.	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
1.1	Critères du Trouble douloureux établi par le DSM-IV-TR.....	8
2.1a	Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced cold pain.....	68
2.1b	Summary of the results of 32 studies on cold pain.....	75
2.2a	Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced heat pain.....	76
2.2b	Summary of the results of 34 studies on heat pain.....	83
2.3a	Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced pressure pain.....	84
2.3b	Summary of the results of 33 studies on pressure pain.....	92
2.4a	Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced ischemic pain.....	93
2.4b	Summary of the results of 6 studies on ischemic pain.....	94
2.5a	Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced muscle pain.....	95
2.5b	Summary of the results of 25 studies on muscle pain.....	99
2.6a	Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced electrical pain.....	100
2.6b	Summary of the results of 15 studies on electrical pain.....	103

3.1	Studies on sex differences in pain perception and blood pressure.....	150
3.2	Studies on sex differences in pain perception and heart rate or electrodermal reactivity.....	160
3.3	Studies on the efficiency on descending nociceptive inhibitory controls (DNICs) in healthy female and male subjects.....	163
4.1	Comparisons between F and M patients on waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities.....	191
4.2	Results of the hierarchical logistic regression analysis used to identify variables that differentiated M from F patients.....	196
4.3	Comparisons between F (N=233) and M patients (N=137) of monthly pain-related costs (Can.dollars) per patient per expenditure category.....	198

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AS	Anxiety Sensitivity
ASI	Anxiety Sensitivity Inventory
AUC	Area under the curve
BP	Blood pressure
CES-D	Center for Epidemiological Studies-Depression scale
CP	Cold pain
ChP	Chemical pain
CNS	Central nervous system
CTMD	Cliniques de traitement multidisciplinaire de la douleur
CSQ	Coping Strategy Questionnaire
DA	Douleur aiguë
DASS	Depression Anxiety Stress Scale
DC	Douleur chronique
DE	Douleur expérimentale
DNICs	Diffuse noxious inhibitory controls
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ENSP	Enquête nationale sur la santé de la population
EP	Electrical pain
ESCC	Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes
F	Femmes ou females
FDA	Food and Drug Administration
FH	Familial history
FMRI	Functional magnetic resonance
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
H	Hommes
HP	Heat pain
HR	Heart rate
HRT	Hormone replacement therapy
IASP	International Association for the Study of Pain
IDB	Inventaire de dépression de Beck

ICD	Inventaire concis de la douleur
IP	Ischemic Pain
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
ISFH	Institut de la santé des femmes et des hommes
M	Males
MC	Menstrual cycle
MP	Muscle pain
MPQ	McGill Pain Questionnaire
NBR	Nociceptive blink reflex
NFR	Nociceptive flexion reflex
NIH	National Institutes of Health
NRS	Numerical rating scale
OC	Oral contraception
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PET	Position emission tomography
PP	Pressure pain
PTh	Pain threshold
PInt	Pain intensity
POMS	Profile of Mood State
PTol	Pain tolerance
PUnp	Pain unpleasantness
QOLS	Quality of Life Scale
RLH	Régression logistique hiérarchique
SIA	stress-induced analgesia
SOPA	Questionnaire sur les attitudes envers la douleur
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
TS	Temporal summation
SCL	Skin conductance level
SS	Spatial summation
STAT	State-Trait Anxiety Inventory
VAS	Visual analogue scale
VP	Visceral pain
VRS	Verbal rating scale

RÉSUMÉ

L'objectif de cette thèse était de mieux comprendre les différences hommes/femmes chez les sujets sains qui avaient été soumis à des tâches de douleur expérimentale (DE) en laboratoire et chez les patients souffrant de douleur chronique (DC).

Le premier volet de cette thèse a consisté en une revue systématique de la littérature afin de répertorier les études sur les différences de sexe et de genre en réponse à la DE en utilisant une méthodologie systématique rigoureuse. Une stratégie de recherche dans des bases de données électroniques a été élaborée. Un total de 172 articles publiés entre 1998-2008 a été sélectionné, analysé et synthétisé. Les résultats ont été soumis pour publication dans deux articles consécutifs dans un même journal (*Pain*). Le premier article visait à vérifier l'hypothèse que les femmes étaient plus sensibles à la DE que les hommes. Les résultats obtenus montrent que les deux sexes avaient des seuils de détection de la douleur comparables pour les stimuli au froid et ischémique. Cependant, les femmes détectaient plus rapidement la douleur à la pression. Pour ce qui est de la tolérance à la DE, un grand nombre d'études montrent que les femmes tolèrent significativement moins longtemps la douleur au froid, à la chaleur et à la pression que les hommes. La majorité des études ayant mesuré l'intensité ou le caractère désagréable de la DE ne montraient pas un profil distinctif en fonction du sexe peu importe le type de modalité douloureuse employée. Le deuxième article de revue examinait les facteurs biopsychosociaux qui peuvent contribuer à la relation entre le sexe/genre et la DE. Les résultats obtenus suggèrent que l'implication des facteurs génétiques, hormonaux et physiologiques dans la relation entre le sexe et la DE est soit absente, soit discordante. En revanche, la sommation temporelle, l'allodynie et l'hyperalgésie secondaire seraient plus prononcées chez les femmes que chez les hommes. Les évidences suggérant que les femmes auraient un système endogène inhibiteur moins efficace que les hommes sont mitigées. Concernant les facteurs psychologiques, la dépression ne semblait pas contribuer aux différences de sexe associées à la DE alors que le rôle du stress, de l'anxiété et de la sensibilité à l'anxiété demeure ambigu. Les facteurs cognitifs et sociaux semblaient expliquer certaines différences de sexe qui pourraient venir influencer la perception de la DE. Toutefois, ces résultats doivent être traités avec prudence pour diverses raisons d'ordre méthodologique. En résumé, la revue systématique effectuée dans le premier volet de ce projet doctoral n'a pas permis de dégager un portrait clair et consistant des différences de sexe/genre dans la perception de la DE et des facteurs/mécanismes qui contribuent à ces différences. Considérant par ailleurs l'impact limité des résultats obtenus au plan clinique, la question se pose si les études en laboratoire auprès de sujets sains constituent le paradigme idéal pour identifier et comprendre les éléments qui différencient la réalité clinique des hommes et des femmes qui souffrent de DC. Cette question est débatable et elle devrait se situer autour de la pertinence clinique de ces expérimentations et de l'élaboration de nouvelles avenues de recherche qui devrait viser une amélioration de la validité écologique des études en laboratoire chez les sujets sains où un changement de paradigme devrait également être envisagé.

Le deuxième grand volet du présent projet doctoral avait comme premier objectif d'examiner chez les patients en attente de recevoir des soins dans une clinique de traitement multidisciplinaire de la douleur (CTMDs) quelles sont les caractéristiques de leur douleur et les facteurs biopsychosociaux qui contribuent le mieux à différencier le sexe. Le deuxième objectif était d'investiguer si les hommes et les femmes présentaient un profil distinctif en ce qui a trait au fardeau économique de leur douleur en termes de coûts publics et privés. Au total, 728 patients éligibles (441 femmes et 287 hommes) ont

accepté de participer à l'étude. La collecte des données a été effectuée à l'aide d'une série de questionnaires dûment validés qui leur était auto-administrés de même que dans le cadre d'une entrevue structurée menée par des infirmières de recherche. Un sous-échantillon de 370 patients (233 femmes et 137 hommes) ont été invités à compléter quotidiennement un journal exhaustif des coûts privés et publics reliés à leur douleur pour une période de trois mois. Une première série d'analyses statistiques a été réalisée sur les variables colligées qui ont été croisées avec la variable sexe. Les résultats obtenus montrent que le fardeau de la maladie associée à la DC était comparable pour les deux sexes pour ce qui est de l'intensité de la douleur (moyenne ou pire), l'interférence de la DC sur les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et le bien-être psychologique. Une régression logistique hiérarchique (RLH) a ensuite été effectuée sur les variables statistiquement significatives dans le but de vérifier leurs associations respectives avec le sexe. Les résultats de la RLH montrent que certains facteurs différenciaient significativement les hommes des femmes incluant : le statut d'emploi, les circonstances d'apparition de la DC, l'intensité de la douleur ressentie au moment présent, le type de médication utilisée pour contrer la douleur, l'emploi de stratégies particulières de gestion de la douleur, certaines croyances envers cette dernière et le type de ressources de santé utilisées à ce jour pour la DC. Les résultats des analyses de coûts ne montrent, quant à eux, aucune différence en fonction du sexe. Cette étude nous offre des pistes intéressantes concernant certaines variables qui peuvent être modifiables chez les patients et les patientes référées en CTMDs. Ces informations peuvent aussi aider le clinicien à mieux diriger ses interventions en tenant compte du sexe.

En conclusion, les résultats de ce projet doctoral n'ont pas révélé de différences majeures selon le sexe/genre dans la perception et la sévérité de la douleur. Cependant, il apparaît que l'étude de populations cliniques est peut-être plus à même d'aider à comprendre certains aspects de la différentielle des sexes dans le domaine de la douleur que ne le font les études en laboratoire auprès de sujets sains.

Mots clés : douleur expérimentale, douleur chronique, sexe, genre, hommes, femmes

INTRODUCTION

Cette thèse vise à comprendre les différences de sexe et de genre dans la perception de la douleur expérimentale (DE) et clinique de nature chronique (DC). Le premier volet a été réalisé à l'aide d'une recension exhaustive et systématiques des écrits scientifiques en DE chez les sujets sains dans le but d'identifier quels étaient les différences entre les hommes et les femmes dans leur réponse à la DE—i.e., le seuil de détection, la tolérance, l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur. La relation entre ces mesures et divers facteurs biopsychosociaux a également été examinée à partir de la littérature recueillie. Pour ce qui est du deuxième volet clinique qui a été réalisé auprès d'un vaste échantillon de patients qui souffraient de DC et qui étaient en attente de recevoir des soins dans des cliniques de traitement multidisciplinaire de la douleur (CTMDs) à travers le Canada, le premier objectif du projet était d'investiguer les caractéristiques de la douleur et les facteurs biopsychosociaux qui différencieraient le mieux les hommes des femmes. Cette étude avait également un deuxième objectif qui visait à comparer chez un sous-échantillon de patients et patientes le fardeau économique de leur douleur en termes de coûts publics et privés. Dans cette optique, le présent projet doctoral a permis une analyse approfondie du phénomène de la différentielle des sexes dans l'expérience de la douleur vécue en laboratoire (sujets sains) et en clinique (patients souffrant de DC) et ce, dans un but de mieux comprendre la réalité des hommes et des femmes face à la douleur.

Dans les années 1990, trois excellentes revues critiques de la littérature ont été publiées sur les différences de sexe dans la perception de la DE (Berkley, 1997 ; Fillingim et Maixner, 1995 ; Unruh, 1996). Les conclusions majeures de ces revues suggèrent que les femmes auraient un seuil de détection plus rapide de la douleur, et qu'elles toléreraient moins la douleur, laquelle serait ressentie comme étant plus intense et désagréable en comparaison des hommes. Des résultats similaires ont également été rapportés dans une revue critique de la littérature récente réalisée par Fillingim *et al.* (2009). Les articles précurseurs de Berkley (1997) et d'Unruh (1996) ont donné lieu à l'émergence de toute une littérature dans le domaine. De cet engouement, des centaines d'études en laboratoire ont été publiées au cours des 15 dernières années, sur la question des différences de sexe dans la perception de la DE chez les sujets sains. Non moins de 28 revues de littérature ont tenté de répertorier et synthétiser les études en laboratoire qui se sont penchées sur cette question (Aloisi, 2003 ; Aloisi et Bonifazi, 2006

; Barsky, Peekna et Borus, 2001 ; Berkley, 1997 ; Berkley, Zalcman et Simon, 2006 ; Bernardes, Keogh et Lima, 2008 ; Bruehl, McCubbin et Harden, 1999 ; Craft, 2003 ; Craft, 2007 ; Craft, Mogil et Aloisi, 2004 ; Dao et LeResche, 2000 ; Fillingim, 2000 ; Fillingim, 2005 ; Fillingim *et al.*, 2009 ; Fillingim et Maixner, 1995 ; Fillingim et Ness, 2000 ; Greenspan *et al.*, 2007 ; Holdcroft, 2007 ; Jones et Zachariae, 2002 ; Meana, 1998 ; Myers, Riley et Robinson, 2003 ; Nielsen, Staud et Price, 2009 ; Popescu *et al.*, 2010 ; Riley *et al.*, 1998 ; Riley *et al.*, 1999 ; Rollman *et al.*, 2004 ; Sherman et LeResche, 2006 ; Vallerand et Polomano, 2000 ; Wiesenfeld-Hallin, 2005). Cependant, ces différentes revues présentent souvent des lacunes importantes à différents points de vue. Premièrement, la section méthodologie de certaines de ces revues est souvent déficiente où, par exemple, les critères d'éligibilité des études qui ont été incluses ne sont pas toujours mentionnés. Également, la faiblesse des études rapportées en termes de manque de puissance statistique ou de devis expérimental inadéquat n'est souvent pas discutée. Qui plus est, l'accent est généralement mis sur *la variable* montrant des différences de sexe alors que les autres variables non significatives de l'étude ne sont pas tenues en compte. Ces problèmes de rigueur méthodologique peuvent possiblement mener à des biais positifs dans les conclusions de ces articles de revue qui viennent alors soutenir l'hypothèse possiblement erronée qu'il existe bel et bien des différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la DE. Finalement, les rares articles de revue qui ont utilisé une méthodologie systématique afin de répertorier la littérature sur les différences entre les hommes et les femmes en DE se sont concentrés sur un seul aspect spécifique (ex : le système nociceptif descendant inhibiteur, le cycle menstruel) (Popescu *et al.*, 2010 ; Riley *et al.*, 1999). Ces articles ne nous permettent donc pas d'avoir une vue d'ensemble des autres facteurs ou des mécanismes qui pourraient entrer en jeu dans la relation complexe entre le sexe et la perception de la DE.

Dans le cadre de cette thèse, il s'agissait de faire une revue systématique des écrits scientifiques sur les différences entre les hommes et les femmes avec l'idée sous-jacente que, bien qu'un nombre considérable d'études au cours des dernières années ont été produites en laboratoire chez des sujets sains, nous ne sommes toujours pas en mesure de répondre aux questions fondamentales suivantes : les hommes et les femmes diffèrent-ils vraiment dans la perception de la DE? Et si oui, quels sont les mécanismes ou les facteurs qui contribuent ou influencent réellement leur expérience ? Par surcroît, nous voulions éclairer les chercheurs et cliniciens qui pourraient se sentir rapidement submergés par cette littérature abondante et discordante en leur offrant une vision globale et concrète de l'état des connaissances en différentielle des sexes dans la perception de la DE. Pour ce faire, une méthodologie systématique rigoureuse a été utilisée afin de répertorier, analyser et synthétiser la littérature existante. Finalement, était également présent le souci de développer des recommandations concernant la poursuite d'études en laboratoire qui s'intéresseraient aux différences

entre les hommes et les femmes et qui se questionneraient sur la pertinence et l'utilité de ces études au plan clinique pour les patients souffrant de douleur. Au-delà des résultats présentés dans les prochains chapitres, cette thèse revêt aussi un intérêt sociétal plus large puisque nous croyons que les résultats de notre recension systématique des écrits scientifiques auront des répercussions importantes sur la communauté scientifique où ce domaine précis de recherche est devenu d'une certaine façon saturé et stagnant dans les dernières années.

En ce qui a trait aux différences de sexe chez les patients et les patientes souffrant de DC, Unruh (1996), Berkley (1997) et Fillingim *et al.* (2009) rapportent dans leur revue critique de la littérature que la DC serait une condition plus prévalente chez les femmes que chez les hommes. De plus, ces auteurs concluent que les femmes, en comparaison des hommes, seraient plus à risque de souffrir de divers syndromes douloureux et qu'elles ressentiraient de la douleur dans un plus grand nombre de sites anatomiques. Il est surprenant de constater qu'actuellement, il y a relativement peu d'études populationnelles ou en contexte de soins primaires, secondaires ou tertiaires qui se sont intéressées spécifiquement à la différentielle des sexes chez la clientèle qui souffrent de DC. À notre connaissance, notre étude est la première ayant utilisé une approche analytique qui visait à identifier quels étaient les facteurs qui différenciaient le mieux les hommes des femmes souffrant de DC chez un vaste échantillon de patients en attente de traitement en CTMD et ce, en traitant le sexe comme variable dépendante et une panoplie de facteurs biopsychosociaux comme variables indépendantes. De plus, nous avons comparé le fardeau économique de la DC en termes des coûts publics et privés qui ont été encourus par les patients et patientes. Un des buts sous-jacents de cette étude était d'obtenir des pistes cliniques et de recherche visant à mieux cibler les besoins des hommes et des femmes souffrant de DC afin de développer des méthodes d'évaluation exhaustive et des stratégies d'interventions efficaces qui seraient adaptées en fonction du sexe.

En résumé, l'originalité et la pertinence de la présente thèse résident dans l'effort de faire le pont entre les études en DE chez les sujets sains et les résultats obtenus chez des patients souffrant de DC, afin de mieux cerner l'importance du sexe/genre dans l'expérience de la douleur. L'identification de facteurs, que ce soit au niveau expérimental ou clinique, qui peuvent influencer ou être reliés à la douleur nous permettrait d'améliorer notre compréhension de cette problématique sociétale qu'est la douleur et de la relation qu'elle entretient avec les hommes et les femmes qui en souffrent.

Après avoir défini et distingué certains termes ayant trait à la douleur, le chapitre I présente le cadre théorique du présent projet doctoral sous forme d'une revue brève des études épidémiologiques sur la prévalence de la DC en général et en fonction du sexe. Suit une revue des études qui ont analysé divers facteurs biopsychosociaux qui pourraient être impliqués dans les différences entre les hommes et les femmes qui souffrent de DC. Comme certains de ces facteurs peuvent également être associés à

la DE, il n'a pas été jugé nécessaire de faire une section séparée sur ce sujet d'autant plus que certains des chapitres subséquents discutent de cette thématique en profondeur. Le chapitre 1 se termine par une description des objectifs du présent projet doctoral et discute certaines considérations méthodologiques. Le chapitre II présente le premier article de la revue de littérature systématique de cette thèse intitulée *Revue systématique des écrits scientifiques de 1998 à 2008 sur les différences liées au sexe et au genre dans la douleur expérimentale : Partie 1 – les hommes et les femmes perçoivent-ils la douleur différemment ?* alors que le chapitre III se concentre sur les résultats du deuxième article : *Partie 2- les facteurs biopsychosociaux peuvent-ils influencer différemment la perception de la douleur chez les hommes et les femmes ?* Le chapitre IV s'intéresse, quant à lui, à l'article relié au deuxième volet du présent projet doctoral : *Le Projet Canadien STOP-PAIN: Le fardeau de la douleur chronique diffère-t-il selon le sexe ?* Le chapitre V est enfin consacré à la discussion de la présente thèse en ce qui a trait aux principaux résultats obtenus, aux limitations et considérations méthodologiques des approches utilisées dans ce projet doctoral, aux avenues de recherche futures, aux stratégies possibles d'application et de transfert des connaissances et aux conclusions générales qui s'en dégagent.

CHAPITRE I

CADRE THÉORIQUE

1.1 Problématique et rationnelle

Pendant de nombreuses années, la santé des femmes a été une problématique sous-étudiée. Les femmes étaient habituellement exclues d'emblée des études précliniques et cliniques en raison de leur complexité biologique (ex : le cycle menstruel) qui était perçue comme pouvant générer de la variabilité dans les résultats. En 1977, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a développé des recommandations suggérant que les femmes soient exclues des essais cliniques (Phase I et Phase II) portant sur de nouveaux agents pharmacologiques durant les années où elles peuvent enfanter afin de ne pas les exposer à des médicaments pouvant produire des effets potentiels tératogéniques sur le fœtus en développement (Merkatz, 2009). Ces recommandations ont ensuite commencé à soulever d'importantes questions éthiques et légales concernant l'aspect où il était suggéré que les femmes n'étaient pas capables de prendre les mesures adéquates pour ne pas être enceinte, si cela s'avérait nécessaire, et il était décidé pour elles que la protection du fœtus l'emportait sur d'autres intérêts possibles (Merkatz, 2009). Pourtant, l'accès à la contraception et les tests de grossesse permettaient d'inclure les femmes dans toutes les phases des études cliniques (Ciccone et Holdcroft, 1999). En 1993, la FDA a explicitement renversé les recommandations de 1977 et a publié le *Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs* qui encourageait l'inclusion des femmes dans toutes les phases des essais cliniques (Josefson, 1997). Récemment, une recension des écrits scientifiques de Pinnow *et al.* (2009) a évalué le taux de participation des femmes dans les essais cliniques de Phase I de la FDA et les résultats obtenus montrent une hausse depuis 2001 du recrutement des femmes dans les études cliniques de Phase I. Ces résultats sont encourageants bien que les femmes demeurent encore à ce jour sous-représentées comparativement aux hommes. Il est

important ici de mentionner qu'un bon nombre d'études sur les mécanismes et les médicaments analgésiques semble effectivement montrer des différences de sexe qui doivent être prises en considération afin de soulager adéquatement la douleur des patients et des patientes (Ciccone et Holdcroft, 1999 ; Fillingim et Gear, 2004 ; Mogil et Bailey, 2010 ; Niesters *et al.*, 2010 ; Rasakham et Liu-Chen, 2011).

L'intérêt pour la différentielle des sexes en santé est relativement récent, mais il a vite interpellé les organismes gouvernementaux qui subventionnent la recherche en santé. Le *National Institutes of Health* (NIH) a instauré en 1990 une politique exigeant que les femmes fassent couramment partie des recherches médicales et comportementales. Le NIH a établi en 1997 l'*Office of Research on Women's Health* afin de s'assurer que les femmes soient incluses dans les essais cliniques et pour encourager la recherche sur la santé des femmes. De la même façon, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), qui ont succédé en l'an 2000 au Conseil de recherches médicales du Canada, ont créé l'Institut de la santé des femmes et des hommes (ISFH) afin de s'intéresser davantage à la différentielle des sexes. Lors d'un congrès de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) à Vancouver en 1996, des chercheurs intéressés par les différences de sexe et de genre se sont regroupés et ont développé le *Special Interest Group on Sex, Gender and Pain* qui a pour mission de 1) encourager la recherche fondamentale et clinique à mieux comprendre l'influence du sexe et du genre sur les mécanismes de la douleur et sa gestion, 2) offrir un centre d'information pertinent à cette problématique toute particulière, et 3) développer des groupes de discussions multidisciplinaires concernant des sujets spécifiques à la différentielle des sexes.

De cet intérêt et ces initiatives a découlé un engouement marqué de la part des chercheurs qui se sont alors davantage intéressés à cette problématique. Cependant, qu'en est-il réellement des différences entre les hommes et les femmes dans la DC ? Quels sont les mécanismes ou les facteurs qui sont davantage associés au fait d'être un homme plutôt qu'une femme en présence de douleur ? L'état de nos connaissances sur le sujet présente encore aujourd'hui des lacunes à combler qui seront documentées et discutées dans les prochaines sections.

1.1.1 Définition du sexe et du genre dans la problématique de la douleur chronique

Il est bien connu que les femmes et les hommes possèdent, à la base, des caractéristiques distinctives et spécifiques qui sont attribuables à leur sexe et à leur genre respectif. Pourtant, il demeure surprenant que si peu d'attention ait été apportée à faire cette distinction dans le domaine de la recherche sur la douleur. Il y a quelques années, les termes *sexe* et *genre* étaient utilisés dans les études de façon interchangeable. La littérature s'entend généralement pour dire que le terme *sexe* réfère aux différences biologiques, anatomiques et physiologiques entre les hommes et les femmes en

fonction de leurs organes reproductifs alors que le *genre* est un concept beaucoup plus large qui s'inscrit dans un cadre psychologique, sociologique et politique fort complexe où les caractéristiques attribuées à chacun des sexes sont généralement régies et acceptées par la société (Bernardes, Keogh et Lima, 2008 ; Fillingim, 2001 ; Holdcroft et Berkley, 2006 ; Myers, Riley et Robinson, 2003 ; Nyklicek, Vingerhoets et Van Heck, 1999 ; Wizemann et Pardue, 2001). Le *Sex, Gender and Pain Special Interest Group* de l'IASP a produit dernièrement un rapport de consensus afin de fournir des lignes directrices pour les recherches futures (Greenspan *et al.*, 2007). Ce groupe d'intérêt souligne, entre autres, que le *genre* doit être perçu comme un continuum où une personne se situe quelque part entre un être exclusivement masculin et un être exclusivement féminin alors que le *sexe* désigne plutôt un concept dichotomique où l'on est un homme ou une femme. Ces auteurs ont également recommandé que, lorsque cela s'avère possible, ces deux construits soient examinés séparément afin d'obtenir une meilleure compréhension de leur contribution relative dans les différences de perception de la douleur observées chez les femmes et chez les hommes.

À la lumière de ces diverses considérations, il est permis de penser que les hommes et les femmes ne ressentent ou ne réagissent pas de la même façon face à un problème de santé, d'où l'importance d'étudier plus à fond cette problématique chez des sujets sains soumis en laboratoire à des stimuli de DE et chez les patients souffrant de DC. Dans le cadre de cette thèse, nous avons eu un souci particulier d'utiliser la terminologie *sexe* ou *genre* de manière appropriée lorsque cela s'est avéré possible.

1.1.2 Définition de la douleur chronique dans une perspective multidimensionnelle

La théorie du portillon de Melzack et Wall (1993 ; 1965) a révolutionné la conceptualisation que la communauté scientifique et les professionnels de la santé avaient préalablement de la douleur aiguë et chronique en montrant, entre autres, qu'il y a une interaction étroite entre les processus physiologiques et psychologiques. Qui plus est, cette théorie a introduit l'idée qu'une variété de facteurs de nature biopsychosociale doivent être pris en considération dans la perception de la douleur. Par la suite, Merskey (1986) de concert avec l'IASP a proposé une définition générale de la douleur comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage actuel ou potentiel des tissus, ou décrite en termes d'un tel dommage ». Cette définition demeure encore aujourd'hui la plus acceptée par la communauté scientifique.

Par ailleurs, une distinction importante doit être faite ici entre la douleur aiguë (DA) et la DC de par leurs différences inhérentes. La DA est « un processus physiologique remplissant d'abord une fonction d'alarme—i.e., avertir le sujet qu'un stimulus dit nociceptif menace son intégrité physique » (Brasseur, 1997). La DA se définit donc comme étant une réponse physiologique normale de

l'organisme qui fait suite à un dommage tissulaire et qui se résorbe habituellement lorsque le tissu endommagé est guéri ou peu après cette guérison (Ashburn et Staats, 1999 ; Carr et Goudas, 1999). La DC est, quant à elle, une douleur qui persiste au-delà du temps de guérison habituel (généralement plus de trois à six mois) d'une blessure ou d'une maladie, ou qui est associée à un désordre chronique (ex : arthrite rhumatoïde) (Ospina et Harstall, 2002). La DC peut être de nature continue ou intermittente— i.e., des épisodes fréquents qui apparaissent au moins trois fois par mois (ex : migraines, syndrome du côlon irritable) (Merskey et Bogduk, 1994). Brasseur, Bouhassira et Chauvin, (2007) de même que Woolf (2010) ont également proposé de classifier la DC selon les catégories suivantes : nociceptive, inflammatoire, neuropathique ou dysfonctionnelle.

Selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR) (2000), le Trouble douloureux appartient à la catégorie des Troubles somatoformes et se retrouve à l'Axe I. Le terme somatoforme réfère à la présence de symptômes physiques suggérant une affection générale médicale qui ne peut être expliquée par l'effet direct de substances ou d'une autre condition mentale (ex : Trouble anxieux). Le Trouble somatoforme amène une détresse significative ou une incapacité au niveau social, occupationnel ou dans d'autres sphères du fonctionnement de la personne. Les Troubles somatoformes diffèrent de ceux de l'Axe III, en ce sens qu'aucun diagnostic de l'affection générale médicale ne peut complètement expliquer les symptômes physiques. Il est important de mentionner ici que les Troubles somatoformes se distinguent du Trouble factice ou de simulation puisqu'ils ne sont pas produits ou feints de manière intentionnelle. Le tableau suivant résume les critères du DSM-IV-TR qui correspondent au Trouble douloureux à proprement parlé :

Tableau 1.1
Critères du Trouble douloureux établi par le DSM-IV-TR

Critères diagnostiques du F45.4 Trouble douloureux (American Psychiatric, 2000)	
A.	Une douleur dans une ou plusieurs localisations anatomiques est au centre du tableau clinique, et cette douleur est d'une intensité suffisante pour justifier un examen clinique.
B.	La douleur est à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
C.	On estime que des facteurs psychologiques jouent un rôle important dans le déclenchement, l'intensité, l'aggravation ou la persistance de la douleur.
D.	Le symptôme ou le déficit n'est pas produit intentionnellement ou feint (comme dans le Trouble factice ou la Simulation).
E.	La douleur n'est pas mieux expliquée par un Trouble de l'humeur, un Trouble anxieux ou un Trouble psychotique et ne répond pas aux critères de la Dyspareunie.

Le Trouble douloureux est aussi codé en fonction de son association avec 1) des facteurs psychologiques prédominants, 2) des facteurs psychologiques en combinaison avec une affection médicale générale, ou 3) une affection médicale générale prédominante. Ce choix diagnostique se fait par rapport aux facteurs ayant joué un rôle important dans le déclenchement, l'intensité, l'aggravation ou la persistance de la douleur. Une spécification à savoir si la douleur est de type aiguë (< 6 mois) ou chronique (> 6 mois) est également rapportée. Finalement, dans le cas de douleurs qui sont en lien avec une affection médicale générale, l'Axe III sera aussi codé soit en indiquant l'affection médicale associée ou en nommant la localisation anatomique de la douleur dans le cas où celle-ci n'est pas clairement établie (American Psychiatric, 2000).

La sous-commission taxinomique de l'IASP (1994) a également proposé un système de classification multi-axiale visant à diagnostiquer la DC. L'Axe I concerne la localisation anatomique où le premier site douloureux est codé, suivi (si applicable) de deux autres localisations considérées comme importantes par la personne. L'Axe 2 s'intéresse à l'appareil ou le système fonctionnel (ex : système nerveux central) alors que l'Axe 3 code les caractéristiques temporelles de l'épisode douloureux (ex : continue, intermittente). L'Axe IV indique la sévérité et la chronicité de la douleur (ex : douleur d'intensité moyenne présente depuis plus de six mois) alors que l'Axe V se rapporte à l'étiologie de la douleur (ex : trauma) et elle inclut aussi les origines psychologiques (ex : hystérie de conversion).

En conclusion, la douleur est un phénomène subjectif extrêmement complexe. On insiste de plus en plus sur le fait que la DC n'est pas qu'un simple symptôme, mais bien une maladie en soi en raison des nombreuses conséquences dévastatrices qu'elle a sur les individus qui en sont atteints, de même que sur leur entourage. Elle affecte les patients tant au plan physique que psychologique et elle n'est souvent qu'un des nombreux aspects à considérer dans le traitement de ces patients. Les interventions qui ne ciblent que la nociception sans tenir compte de l'état physique et émotionnel des patients, de même que du stress engendré tant au plan familial, social ou économique, ont peu de chance d'être efficaces sur une base à plus long terme (Ashburn et Staats, 1999 ; Jensen *et al.*, 2011 ; Kerns, Thorn et Dixon, 2006 ; Smith et Torrance, 2011). Pour qui veut comprendre les différences de sexe, il est clair que des investigations de nature multidimensionnelle auprès de patients souffrant de DC sont donc nécessaires. Ces informations sont essentielles afin de mieux répondre aux besoins particuliers des hommes et des femmes en fonction de leur réalité clinique spécifique.

1.1.3 La douleur chronique : un problème de santé répandu au Canada et ailleurs

Sauf quelques rares exceptions (Andersson *et al.*, 1993 ; Currow *et al.*, 2010 ; Mantyselka *et al.*, 2003), la grande majorité des études populationnelles montre que la DC est une condition plus

prévalente chez les femmes que chez les hommes (Bassols, Bosch et Banos, 2002 ; Blyth *et al.*, 2001 ; Bouhassira *et al.*, 2008 ; Catala *et al.*, 2002 ; Chrubasik *et al.*, 1998 ; Chung, Wong et Clark, 2004 ; Eriksen *et al.*, 2003 ; Fricker, 2003 ; Gerdle *et al.*, 2004 ; Gureje *et al.*, 1998 ; Hardt *et al.*, 2008 ; Mullersdorf et Soderback, 2000 ; Neville *et al.*, 2008 ; Ng, Tsui et Chan, 2002 ; Ohayon et Schatzberg, 2003 ; Rustoen *et al.*, 2004 ; Sa *et al.*, 2008 ; Smith *et al.*, 2001 ; Tsang *et al.*, 2008 ; Watkins *et al.*, 2008 ; Yeo et Tay, 2009), et ce, peu importe le pays étudié. À titre d'exemple, Ospina et Harstall (2002) ont effectué une revue systématique des différentes études menées entre 1991 et 2002 et ils ont observé que la prévalence de la DC chez la population adulte variait entre 11.5% et 52.2% avec une moyenne pondérée (MP) de 35.5%. Plusieurs raisons peuvent expliquer une aussi grande variabilité dans les estimations de prévalence telles que les critères de définition de la DC (ex : > 3 mois versus > 6 mois), l'hétérogénéité des populations étudiées, les tranches d'âge incluses dans le devis de recherche utilisé, etc. Par contre, dans toutes les études répertoriées par Ospina et Hastall (2002), il ressort clairement que la prévalence de la DC était systématiquement plus élevée chez les femmes (MP : 39.6% étendue : 13.4% à 55.5%) que chez les hommes (MP : 31.0% étendue : 9.1% à 54.9%).

Au Canada, la prévalence de la DC n'est pas connue de façon précise, mais la littérature actuelle s'entend généralement pour dire qu'environ un Canadien sur cinq souffre de DC, et que cette condition serait présente dans une plus grande proportion de femmes que d'hommes. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur qui revêt en ce sens une importance sociétale non négligeable due à son impact tant au plan économique que sur la qualité de vie et le bien-être psychologique de la personne qui en souffre et de ses proches. À partir de l'Enquête nationale sur la santé de la population (ENSP) 1994-95, Millar (1996) rapporte qu'environ 17% de Canadiens âgés de 15 ans et plus souffrent de DC, dont 20% de femmes et 15% d'hommes. Van Den Kerkhof *et al.* (2003) obtiennent des résultats similaires en utilisant aussi les données de l'ENSP 1996-97 où l'estimation de la prévalence de la DC était de 15% et avec une proportion de femmes (16%) plus grande que celle des hommes (14%). Un rapport de surveillance sur la DC qui a été réalisé à partir des données albertaines de l'ENSP 1996-97 et de celles de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) a également montré que les femmes seraient plus susceptibles de souffrir de DC que les hommes (Schopflocher *et al.*, 2003). Des résultats dans la même direction ont été obtenus par Munce et Stewart (2007) qui ont utilisé des données en provenance de l'ENSP 2000-01 où 38.4% des femmes en comparaison à 27.1% des hommes rapportaient au moins une condition de DC. Rashid et Dick (2009) ont aussi utilisé les données de l'ENSP 1996-97 dans le but d'examiner, à l'aide d'une régression logistique ordinaire, quels étaient les facteurs de risque populationnels associés à la DC. Contrairement à ce que laissaient penser les études antérieures, cette analyse montre qu'être une femme n'accroissait pas le risque de souffrir de DC, et même qu'à l'inverse être femme en diminuait le risque. Dans leur

discussion, Rashid et Dick (2009) soulèvent certaines limites à propos des recherches des auteurs mentionnés précédemment, indiquant que 1) Millar (1996) suggère certaines corrélations positives de la DC dont avec le sexe, mais il n'a pas quantifié la force relative de ces associations individuelles, 2) Van Den Kerkhof *et al.* (2003) a calculé la prévalence de la DC à l'aide de l'ENSP en dérivant des variables provenant d'autres bases de données et des inférences sur ces facteurs à l'effet qu'ils pourraient influencer la prévalence estimée, 3) Schopflocher *et al.* (2003) a utilisé les données de l'ENSP pour dériver la prévalence estimée et décrire certains facteurs de risques importants, mais ils n'ont pas contrôlé pour autant de variables, 4) Munce et Stewart (2007) n'ont pas ajusté les analyses pour tenir compte des variables confondantes telles que les conditions de DC (ex : fibromyalgie) qui étaient plus prévalentes chez les F, ainsi que les niveaux de dépression, ce qui peut expliquer la plus grande prépondérance de F et le fait qu'ils ont trouvé une association inverse. Dans un rapport de surveillance sur la santé des femmes de l'ESCC en 2000, Meana *et al.* (2004) ont observé que dans la population âgée de 12 ans et plus, la prévalence de la DC était de 16% avec une proportion plus grande de femmes (18%) que d'hommes (14%). Par ailleurs, l'étude de Meana *et al.* (2004) a aussi montré, à l'aide d'un modèle de régression logistique multidimensionnel qui incluait des données sociodémographiques et des problèmes de santé chroniques associés ou non à la DC, que les femmes n'étaient pas davantage à risque que les hommes de souffrir de DC. Des résultats similaires ont aussi été observés dans le rapport de l'ESCC 2007-2008 (Ramage-Morin et Gilmour, 2010). En 2001, Moulin *et al.* (2002) ont utilisé une méthode de sondage téléphonique pour estimer que la prévalence d'individus souffrant de DC parmi la population canadienne adulte serait d'environ 29%, dont 27% d'hommes et 31% de femmes. En 2004, Boulanger *et al.* (2007) ont réalisé une étude faisant suite à celle de Moulin *et al.* (2002) dans le but d'examiner les changements possibles dans la prévalence de la DC. Les résultats obtenus montraient que la prévalence demeurait plus élevée chez les femmes (27% versus 31% en 2001) que chez les hommes (22% versus 27% en 2001), mais que cette différence de pourcentages était non significative.

En ce qui concerne les études réalisées dans un contexte de soins primaires, que ce soit au Canada ou ailleurs (Aggarwal *et al.*, 2006 ; Hasselstrom, Liu-Palmgren et Rasjo-Wraak, 2002 ; Mantyselka *et al.*, 2001 ; Soares et Jablonska, 2004 ; Stubbs *et al.*, 2010), et chez les patients référés à des cliniques de la douleur (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Green et Hart-Johnson, 2010 ; Green *et al.*, 2004 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Kerr *et al.*, 2004 ; Konvicka *et al.*, 2008 ; Kronborg, Handberg et Axelsen, 2009 ; Mailis-Gagnon *et al.*, 2007 ; Marcus, 2003 ; Ndao-Brumblay et Green, 2010 ; Riley *et al.*, 2001 ; Turk et Okifuji, 1999), les résultats montrent que les patients étaient plus fréquemment des femmes, ce qui est cohérent avec les résultats qui sont rapportés par les études populationnelles. Par ailleurs, une étude réalisée par Elliot *et al.* (1999) rapporte que la

prévalence de DC en soins de première ligne était similaire chez les deux sexes, mais que lorsqu'ils ont effectué des analyses de régression en incluant des variables sociodémographiques, leurs résultats montraient que les femmes avaient plus de chances de souffrir de DC en comparaison des hommes. Une étude a réalisé un suivi longitudinal à un an dans le but de mieux comprendre les facteurs pouvant prédire l'apparition de la DC et ceux pouvant être associés à sa disparition (Gureje, Simon et Von Korff, 2001). Les résultats montrent que le sexe n'était pas un facteur significatif de l'apparition ou de la disparition de la DC chez les personnes qui en souffrent.

En conclusion, bien qu'un certain nombre d'études ne rapportent pas de différences de sexe il n'en demeure pas moins que la grande majorité d'entre-elles montre que la DC est une condition plus prévalente chez les femmes que chez les hommes, que ce soit dans les études populationnelles ou en milieu clinique. La prévalence de la DC est alarmante et il est connu qu'elle augmente généralement en fonction de l'âge (Fricker, 2003 ; Meana, 2004 ; Ospina et Harstall, 2002 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010 ; Schopflocher *et al.*, 2003). On peut donc supposer qu'elle ne va que continuer de s'accroître dans les prochaines années avec le vieillissement de la population. La prochaine section va traiter de la réalité actuelle des CTMDs au Canada.

1.1.4 La réalité des cliniques de traitement multidisciplinaire de la douleur au Canada

Au début des années 1950, John J. Bonica fut l'un des tous premiers à proposer que le diagnostic et le traitement de la DC requièrent une approche multidisciplinaire impliquant une équipe spécialisée de professionnels de la santé provenant de disciplines variées et complémentaires. Par ailleurs, les objectifs thérapeutiques chez cette clientèle ne sont pas de simplement diminuer la douleur, mais également de réduire les incapacités qui lui sont associées tout en améliorant le fonctionnement physique, psychologique, social et occupationnel des patients de même que leur qualité de vie (Aronoff et McAlary, 1992 ; Jensen *et al.*, 2011 ; Leyshon, 2009 ; Staal *et al.*, 2005 ; Ward, 2007). Dans cette logique, les techniques de traitement font souvent appel à différentes modalités dont la pharmacothérapie ou l'anesthésie interventionnelle en combinaison avec de la psychothérapie et de la physiothérapie. L'approche multidisciplinaire est considérée comme étant *le paradigme optimal* de traitement pour un grand nombre de patients souffrant de DC, et elle est recommandée par plusieurs associations et organisations incluant l'IASP.

Malheureusement, il y a un manque criant de ressources, le nombre de CTMDs étant limité dans beaucoup de pays incluant les États-Unis et le Canada. Une étude relativement récente de Veillette, Dion et Choinière (2005) auprès des départements d'anesthésiologie des hôpitaux du Québec, montre que bien que la majorité d'entre elles (50/69: 73%) offrent des services de traitement de la DC, uniquement 26% de ces dernières (13/50) le font dans le cadre d'une approche

multidisciplinaire. L'examen des listes d'attente de ces CTMDs a aussi révélé des résultats troublants où plus de 4500 patients étaient en attente d'une première évaluation, et plus de deux tiers attendaient depuis neuf mois ou plus. Peng *et al.* (2007) ont, quant à eux, investigué l'accès des soins et des services offerts par les différentes CTMDs à travers le Canada. Dans le cadre de leur étude, une CTMD était définie comme une clinique offrant « des services pluridisciplinaires spécialisés pour le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de douleurs chroniques, et possédant au moins trois disciplines différentes de soins de santé (y compris au moins une spécialité médicale) sur place ou intégrées dans l'établissement ». Les résultats obtenus montrent que 80% des CTMDs étaient situées dans les grands centres urbains suggérant un manque d'accessibilité des services en région. Le temps d'attente médian dans le système public était estimé à six mois. Un tiers des CTMDs avaient une liste d'attente de plus d'un an, et pouvant aller jusqu'à cinq ans avant que les patients obtiennent leur premier rendez-vous. Pour ce qui est des services offerts, les CTMDs rapportaient une variété de thérapies non pharmacologiques incluant des interventions physiques et psychologiques.

L'impact du manque de ressources spécialisées, que ce soit en termes d'accessibilité ou de la qualité des services offerts pour le traitement de la DC, a été peu étudié à ce jour, et on peut penser qu'il contribue à une détérioration significative des patients et des patientes qui souffrent d'un tel désordre. Une récente revue systématique des écrits scientifiques de Lynch *et al.* (2008) a montré qu'au-delà d'un temps d'attente de six mois avant de recevoir des traitements, on assistait à une détérioration de la qualité de vie reliée à la santé et du bien-être psychologique des patients souffrant de DC. Ceci est, selon les auteurs, inacceptable d'un point de vue médical. Comme il est possible que les facteurs associés à la chronicité de cette clientèle se manifestent ou s'expriment différemment chez les femmes et chez les hommes, les prochaines sections vont s'intéresser au profil général de patients souffrant de DC en fonction du sexe.

1.2 Profil général des hommes et des femmes souffrant de douleur chronique

Cette section vise à documenter la nature et l'étendue des différences entre les hommes et les femmes chez les patients souffrant de DC et ce, à la lumière des résultats obtenus dans les études populationnelles ainsi que celles effectuées en soins de première ligne et celles auprès de patients référés dans des CTMDs avant que ne débute leur traitement. Pour répondre à l'objectif de la présente thèse, nous avons voulu prendre en compte le plus grand nombre de facteurs et de variables possiblement impliqués de près ou de loin dans la condition de DC qui peut être vécue différemment par les hommes et les femmes qui en souffrent. Pour ce faire, les prochaines sous-sections abordent les facteurs suivants: les variables sociodémographiques, les caractéristiques de la DC, les facteurs

physiques et la qualité de vie, le bien-être psychologique, les facteurs cognitifs, les comportements de santé, l'utilisation des ressources de santé et les coûts économiques.

1.2.2 Variables sociodémographiques

La plupart des études populationnelles suggèrent que la prévalence de la DC augmente linéairement en fonction de l'âge, et ce, de façon comparable chez les femmes et chez les hommes (Catala *et al.*, 2002 ; Millar, 1996 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010 ; Sa *et al.*, 2008 ; Yeo et Tay, 2009). Bien que l'étude d'Andersson *et al.* (1993) n'ait pas trouvé de différence significative de sexe pour ce qui est de la prévalence, ses auteurs ont remarqué que la prévalence maximale de DC d'intensité sévère était atteinte cinq ans plus tôt chez les femmes. Dans cette étude, la prévalence augmentait linéairement en fonction de l'âge jusqu'à 50-59 ans pour ensuite redescendre graduellement chez les deux sexes. Les résultats de Blyth *et al.* (2001) suggèrent, par contre, que la prévalence maximale se situerait chez les hommes autour de 55 à 69 ans avec un pic atteint dans le groupe de 65-69 ans alors que chez les femmes, elle augmenterait de façon constante à partir de 50 ans pour atteindre son point culminant chez le groupe des 80-84 ans. En revanche, Català *et al.* (2002) ont observé que la différence de sexe était particulièrement prononcée chez les personnes âgées de 65 ans et plus où les femmes rapportaient une plus grande prévalence de DC. Van Den Kerkhof *et al.* (2003) ont rapporté, quant à eux, que la prévalence chez les femmes augmentait de manière constante pour atteindre son apogée vers les 45-64 ans alors que chez les hommes la prévalence maximale apparaîtrait plus tard, chez le groupe des 75 ans et plus.

Il est étonnant de constater que peu d'études populationnelles ont examiné la relation entre le sexe et d'autres données sociodémographiques chez les personnes souffrant de DC. Une étude de Rustoen *et al.* (2004) a obtenu des résultats montrant qu'il n'y avait pas de différence significative de sexe chez les personnes souffrant de DC pour ce qui est du niveau d'éducation ou du statut d'emploi, bien que davantage de femmes, en comparaison des hommes, étaient veuves ou rapportaient vivre avec leur(s) enfant(s). Meana, Cho et Desmeules (2004) ont montré que la prévalence de DC augmentait de façon similaire chez les deux sexes en fonction de l'âge, mais qu'elle était moins grande pour les hommes et les femmes célibataires en comparaison des personnes séparées ou divorcées à l'exception de la cohorte d'hommes de 65 ans et plus. Par ailleurs, Sà *et al.* (2008) ont obtenu des résultats où être un homme célibataire était un facteur protecteur associé à la DC.

Nous n'avons pas été en mesure d'identifier d'études en soins de première ligne qui ont examiné le lien entre le sexe et les données sociodémographiques chez la clientèle souffrant de DC. Cependant, les études effectuées auprès de patients référés dans des CTMDs avant le début de leur traitement s'entendent pour dire que les femmes et les hommes présentaient des données comparables

en ce qui a trait à leur âge (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Marcus, 2003 ; Novy *et al.*, 1996 ; Riley *et al.*, 2001 ; Weir *et al.*, 1996), l'état civil (Hirsh *et al.*, 2006 ; Marcus, 2003 ; Novy *et al.*, 1996 ; Turk et Okifuji, 1999 ; Weir *et al.*, 1996), leur niveau d'éducation (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Green et Hart-Johnson, 2010 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Marcus, 2003 ; Novy *et al.*, 1996 ; Turk et Okifuji, 1999 ; Weir *et al.*, 1996) et leur statut d'emploi (Green et Hart-Johnson, 2010 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996 ; Weir *et al.*, 1996). Une étude a toutefois montré que les hommes rapportaient davantage bénéficier de prestations d'invalidité que les femmes (Weir *et al.*, 1996).

1.2.2 Caractéristiques de la douleur chronique

La grande majorité des études populationnelles suggère que les femmes souffriraient de DC dans davantage de sites anatomiques en comparaison des hommes (Andersson *et al.*, 1993 ; Bassols, Bosch et Banos, 2002 ; Brattberg, Parker et Thorslund, 1997 ; Breivik *et al.*, 2006 ; Chrubasik *et al.*, 1998 ; Hardt *et al.*, 2008 ; Ng, Tsui et Chan, 2002 ; Rustoen *et al.*, 2004 ; Watkins *et al.*, 2008). Les résultats semblent toutefois mitigés en ce qui a trait à l'intensité de la DC où une partie des études suggère que chez les femmes, la fréquence et la sévérité de douleur seraient plus élevées que chez les hommes (Andersson *et al.*, 1993 ; Chrubasik *et al.*, 1998 ; Sa *et al.*, 2008 ; Unruh, Ritchie et Merskey, 1999 ; Watkins *et al.*, 2008) alors que d'autres études observent des résultats similaires pour les deux sexes (Gerdle *et al.*, 2004 ; Meana, 2004 ; Mullersdorf et Soderback, 2000 ; Ng, Tsui et Chan, 2002 ; Smith *et al.*, 2001). Neville *et al.* (2008) ont montré dans une étude récente qu'une DC plus sévère était davantage associée au fait d'être une femme qu'un homme. Une étude populationnelle longitudinale réalisée sur une période de 24 ans a utilisé quatre moments de mesure différents dans le but de décrire le profil temporel de la DC (Brattberg, Parker et Thorslund, 1997). Les résultats obtenus montrent que globalement, les femmes, en comparaison des hommes, avaient des DC plus sévères, lesquelles persistaient aux différents temps de mesure.

Peu d'études en soins de première ligne ont évalué l'intensité de la DC. Stubbs *et al.* (2010) ont utilisé le *Graded Chronic Pain Scale* (GCPS) et ont obtenu des résultats montrant que les femmes ayant des DC musculosquelettiques auraient une plus grande intensité de douleur et une plus grande sévérité dans la gradation de la DC que les hommes. Toutefois, Elliott *et al.* (1999) n'ont pas observé que les hommes et les femmes différaient en ce qui a trait à la gradation de la sévérité de leurs DC selon le GCPS. La plupart des études effectuées chez des patients référés dans des CTMDs ont montré des résultats similaires à ceux obtenus par Elliott *et al.* (1999) suggérant qu'il n'y aurait pas de différence de sexe en ce qui a trait à la sévérité de la DC (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Green *et al.*, 2004 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996 ;

Turk et Okifuji, 1999). Par ailleurs, une étude de Riley *et al.* (2001) a rapporté que les niveaux d'intensité de douleur et son aspect désagréable étaient significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes référés dans une CTMD. Toutefois, la pertinence clinique de ces résultats était questionnable compte tenu des faibles différences dans les moyennes observées. Des résultats opposés ont aussi été obtenus par Marcus (2003), où les hommes rapportaient, en comparaison des femmes, une plus grande intensité de DC, laquelle était aussi de nature plus constante et présente un plus grand nombre de jours par semaine. Finalement, Green et Hart-Johnson (2010) ont utilisé une méthode d'analyse de groupement (*cluster analysis*) et n'ont pas observé de catégories où le sexe était significativement associé à un profil qui incluant l'intensité de la douleur ou le niveau d'incapacité.

Une étude canadienne réalisée par Mailis-Gagnon *et al.* (2007) s'est intéressée aux différences de sexe en utilisant les critères du DSM-IV-TR chez des patients référés dans une CTMD avant que ne débute leur traitement. Les résultats montrent qu'environ la moitié des hommes et des femmes présentaient une classification de DC qui contenait des facteurs psychologiques et une affection médicale générale. Les auteurs montrent aussi que les hommes étaient significativement plus présents (29% d'hommes versus 23% de femmes) dans la catégorie associée à une affection générale prédominante où une pathologie organique était démontrée. Les femmes, quant à elles, étaient plus souvent classifiées (25% de femmes versus 17% d'hommes) dans la catégorie associée à des facteurs psychologiques prédominants où les symptômes de la DC sont considérés comme étant vagues, diffus avec une absence de pathologie biomédicale.

En résumé, la revue de la littérature présentée ci-haut montre une plus grande prévalence de la DC chez les femmes. Ces dernières présentent aussi davantage de sites anatomiques douloureux en comparaison des hommes. Cependant, des résultats contradictoires ne permettent pas d'affirmer que la sévérité de la DC diffère en fonction du sexe bien que l'on observe une certaine tendance où les femmes souffriraient de DC plus intense que les hommes. Davantage d'études auprès de grands échantillons de patients sont donc nécessaires afin de mieux documenter la nature et l'étendue des différences entre les hommes et les femmes au chapitre des caractéristiques de leur douleur. De simples analyses comparatives sont peut-être trop limitatives, et d'autres approches analytiques pourraient être en mesure d'éclairer le phénomène de la différentielle des sexes sous un autre angle.

1.2.3 Facteurs physiques et qualité de vie

Que les problèmes de DC affectent le fonctionnement physique des individus à des degrés divers est bien documenté dans la littérature (Ashburn et Staats, 1999 ; Becker *et al.*, 2000 ; Smith et Torrance, 2011 ; Staal *et al.*, 2005 ; Ward, 2007), mais les études qui se sont penchées sur cette question en tenant compte de la différentielle des sexes obtiennent des résultats mitigés. Unruh (1996),

dans sa revue de littérature, rapporte que le degré de restriction des activités de la vie quotidienne causée par la DC est soit similaire pour les deux sexes, soit plus élevée chez les femmes selon les études.

Les études populationnelles plus récentes rapportent des résultats discordants suggérant que la DC interférait soit davantage dans les activités quotidiennes des femmes (Blyth *et al.*, 2001 ; Meana, 2004 ; Mullersdorf et Soderback, 2000 ; Neville *et al.*, 2008 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010), soit qu'elle limitait de façon plus importante les hommes (Millar, 1996), ou bien qu'aucune différence de sexe n'était observée (Catala *et al.*, 2002 ; Currow *et al.*, 2010 ; Ng, Tsui et Chan, 2002 ; Watkins *et al.*, 2008). Une étude effectuée par Blyth *et al.* (2001) a demandé aux participants d'indiquer à quel point, selon eux, leur DC interférait avec leurs activités de la vie quotidienne. Ils ont ensuite effectué une analyse de régression logistique où les individus qui percevaient que leur DC ne les limitait pas ont été comparés avec ceux rapportant une interférence de la DC dans leurs activités quotidiennes. Les résultats obtenus suggéraient qu'être une femme augmentait significativement les chances que la DC ait un impact dans les activités de la vie quotidienne. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude de Neville *et al.* (2008) qui a utilisé le score global d'impact sur la qualité de vie de l'Inventaire concis de la douleur-version simplifiée (ICD) (*Brief Pain Inventory*) (Cleeland et Ryan, 1994). Dans leur étude, 13% des femmes rapportaient un impact significatif de la DC sur les différents aspects de la vie quotidienne en comparaison de 8% des hommes. Qui plus est, leur analyse de régression logistique suggérait qu'être une femme ou avoir un faible niveau d'éducation étaient les seuls facteurs prédictifs significatifs associés à une plus grande sévérité de douleur et une interférence plus élevée dans les activités de la vie quotidienne. Une étude canadienne de Van Den Kerkhof *et al.* (2003) suggère que les femmes et les hommes ne présentent pas le même portrait de limitation de leurs activités quotidiennes. Ces auteurs indiquent que les hommes souffrant de DC étaient soit non limités dans leurs activités, soit qu'ils étaient limités dans la plupart de leurs activités. Les femmes, quant à elles, avaient une plus grande probabilité que la DC les limite en comparaison des hommes, mais l'interférence était moins sévère—i.e., elles présentaient des incapacités dans quelques-unes ou certaines de leurs activités. Millar (1996) et Watkins *et al.* (2008) se sont intéressés à l'impact de la DC sur la qualité de leur sommeil et ils ont obtenu des résultats où les femmes rapportaient davantage de difficultés de sommeil en comparaison des hommes.

Une étude Finlandaise auprès de la clientèle en soins primaires montre que les femmes rapportent plus fréquemment être limitées dans leurs activités quotidiennes alors que les hommes auraient davantage de limitations associées au travail, au sommeil et à la vie sexuelle (Mantyselka *et al.*, 2001). Stubbs *et al.* (2010) se sont, quant à eux, intéressés particulièrement aux différences de sexe chez les patients souffrant de DC musculosquelettique. Ces auteurs ont mesuré à l'aide d'ICD

l'interférence de la DC chez les hommes et les femmes. Leurs résultats montrent que l'impact de la DC chez les femmes était plus grand que chez les hommes et ce, dans diverses sphères de leurs activités quotidiennes. Dans une analyse de régression, ces auteurs soulignent que les femmes présentaient 5.4 fois plus d'incapacité reliée à leur DC en comparaison des hommes, et cette prédominance demeurait significative même lorsque la sévérité de la DC était contrôlée. Les résultats des études auprès des patients référés dans les CTMDs sont, quant à eux, mitigés puisque certains auteurs n'observent pas de différence en fonction du sexe pour ce qui est de l'incapacité à poursuivre les activités de la vie quotidienne (Green et Hart-Johnson, 2010 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Turk et Okifuji, 1999 ; Turner, Jensen et Romano, 2000) alors que d'autres montrent soit que les femmes seraient plus limitées par la DC (Cannella *et al.*, 2007 ; Lame *et al.*, 2005) soit que la DC interférerait davantage dans les activités des hommes (Marcus, 2003). Quelques études ont utilisé d'autres approches d'analyses statistiques pour répondre à cette question dont certaines qui ont regardé la relation entre l'interférence dans les activités et d'autres variables biopsychosociales. Une étude réalisée par Edwards, Augustson et Fillingim (2000) a observé une interrelation où les hommes anxieux rapporteraient une plus grande sévérité de douleur et une interférence plus élevée, suggérant que leur niveau d'activités serait diminué en comparaison des hommes moins anxieux ou des femmes peu importe leur niveau d'anxiété. Turner, Jensen et Romano (2000) ont montré, quant à eux, que le sexe n'apportait pas de contribution significative à la prédiction de l'incapacité physique. Dans le même sens, Green *et al.* (2004) ont identifié à l'aide d'une méthode d'analyse de groupement (*cluster analysis*) trois profils en fonction des niveaux de sévérité de l'intensité de la DC, de l'incapacité fonctionnelle et de la dépression. Les résultats obtenus montrent que le sexe n'était pas significativement associé à aucune de ces trois catégories. Keogh, McCracken et Eccleston (2006) rapportent aussi des résultats similaires où le sexe n'était pas un facteur prédictif de l'incapacité physique des patients. Par contre, le sexe était un facteur modérateur dans la relation entre l'incapacité physique et la dépression où les femmes déprimées rapportaient davantage être limitées par leur DC que les hommes. L'étude réalisée par Hirsh *et al.* (2006) ne rapporte pas de différence de sexe significative pour ce qui est de la relation entre l'intensité de la DC et l'interférence avec les activités mesurées par l'ICD. Cependant, ces auteurs rapportent que pour les hommes, une humeur négative constituait un facteur modérant partiellement la relation entre la sévérité de la DC et l'interférence dans les activités volontaires ainsi qu'avec le score total obtenu à l'ICD. Pour les femmes, l'humeur négative représentait un facteur modérant la relation entre l'intensité de la douleur et l'interférence dans les activités volontaires, les activités obligatoires, et le score total de l'ICD.

Pour ce qui est de la qualité de vie, une seule étude populationnelle à notre connaissance s'est penché sur cette question et a regardé spécifiquement les différences de sexe (Rustoen *et al.*,

2004). Les résultats obtenus par Rustoen *et al.* (2004) montrent que les femmes rapportaient des scores plus élevée sur le *Quality of Life Scale* (QOLS) en comparaison des hommes. Ces auteurs ont ensuite fait une analyse de régression multiple séparément pour les hommes et les femmes en utilisant l'intensité de la douleur au moment présent comme variable dépendante. Pour les femmes, les scores de qualité de vie n'étaient pas significativement associés à l'intensité de la douleur alors qu'ils l'étaient sur deux des sous-échelles du QOLS chez les hommes : 1) ceux qui rapportaient des intensités plus élevées de douleur étaient significativement moins satisfaits de leur niveau d'indépendance et de leurs habilités à faire des choses par eux-mêmes, et 2) plus les hommes étaient satisfaits de leur vie sociale, plus ils rapportaient des douleurs présentes élevées. Les auteurs rapportent dans leur discussion que ce dernier résultat peut paraître surprenant, mais ils avancent l'hypothèse selon laquelle il est possible que plus les hommes sont socialement actifs, plus ils augmentent leur niveau d'activités ce qui peut résulter en une augmentation des cotes d'intensité de douleur. Kerr *et al.* (2004) se sont aussi intéressés à la qualité de vie, mais auprès de patients référés dans une CTMD et ils obtiennent des résultats où le sexe n'était pas un facteur associé à la plupart des domaines de vie mesurés par le questionnaire SF-36, à l'exception du score de fonctionnement physique où un résultat faible était davantage associé au sexe féminin. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude australienne qui a utilisé une version adaptée du SF-36 (Ware, Kosinski et Dewy, 2001) où leurs résultats montrent que les femmes avaient des scores plus faibles que les hommes sur les échelles suivantes : 1) fonctionnement physique, 2) rôles physiques, 3) vitalité, 4) douleur corporelle, et 5) perception générale de la santé (Lame *et al.*, 2005). Les hommes et les femmes ne différaient pas en ce qui a trait aux sous-échelles associées au bien-être psychologique. Il est important de mentionner que lorsque les auteurs ont ensuite fait des analyses de régression, le sexe n'était pas significativement associé à aucun domaine de la qualité de vie lorsque d'autres facteurs biopsychosociaux étaient pris en considération. Par ailleurs, Green et Hart-Johnson (2010), n'observent pas non plus de différence significative chez les femmes et les hommes souffrant de DC en lien avec leur qualité de vie tel que mesuré par le SF-36.

En résumé, plusieurs études se sont intéressées à l'impact de la DC sur les activités de la vie quotidienne et sur la qualité de vie chez les femmes et les hommes. Il est par contre difficile, pour ne pas dire impossible, de dégager des conclusions claires quant aux différences de sexe. Toutefois, aucune de ces études n'a utilisé une stratégie analytique où le sexe était considéré comme variable dépendante plutôt qu'indépendante. Une telle approche serait peut-être en mesure d'apporter un éclairage différent sur le sujet.

1.2.4 Bien-être psychologique

Il existe une vaste littérature scientifique qui indique que la DC peut avoir des répercussions importantes au plan psychologique. Ohayon et Schatzberg (2003) ont montré que les patients souffrant d'au moins une condition de douleur physique étaient quatre fois plus à risque d'avoir une symptomatologie de dépression majeure en comparaison de la population générale, et que cette prévalence était plus grande chez les femmes que chez les hommes. Dans sa revue critique de la littérature quant aux différences selon le sexe, Unruh (1996) conclut que la DC s'accompagne plus souvent de dépression chez les femmes bien que certaines études rapportent un niveau de dépression plus élevé chez les hommes ou ne trouvent pas de différence selon le sexe. Une étude récente de Tsang *et al.* (2008) réalisée dans 17 pays suggèrent une plus grande prévalence des désordres anxieux et dépressifs chez les femmes que chez les hommes, ainsi qu'une comorbidité plus élevée de ces désordres avec la DC, et ce, peu importe que le pays soit développé ou en voie de développement.

D'autres études populationnelles ont, par ailleurs, examiné la relation entre la DC et l'état émotionnel en tenant compte de la sévérité de la douleur, que ce soit en termes d'intensité et/ou d'impact fonctionnel dans la vie de tous les jours. Par exemple, Müllersdorf et Söderback (2000) se sont intéressés à l'aspect émotionnel et affectif de la DC et ils obtiennent des résultats où les femmes, en comparaison des hommes, étaient davantage déprimées, découragées, et ressentaient un plus grand sentiment d'infériorité. L'agitation et l'anxiété ne différaient toutefois pas en fonction du sexe dans leur étude. Blyth *et al.* (2001) ont, quant à eux, mesuré le niveau de détresse des répondants à l'aide d'un questionnaire de 10 items portant sur les niveaux d'anxiété et dépression. Ces auteurs rapportent que le niveau de détresse global était plus élevé chez les femmes souffrant de DC alors que chez les hommes, cette association ne s'observait que si la DC interférait avec les activités de la vie quotidienne. Meana, Cho et DesMeules (2004) ont montré, quant à eux, des résultats où les niveaux de dépression variaient selon l'intensité de la douleur autant chez les hommes que chez les femmes alors que Munce et Stewart (2007) suggèrent que les femmes souffrant de DC étaient plus fréquemment déprimées en comparaison des hommes. De plus, Munce et Stewart (2007) indiquent que les femmes déprimées rapportaient des douleurs plus sévères et présentaient un nombre légèrement plus élevé de conditions médicales chroniques que les hommes et les femmes non déprimées. Stubbs *et al.* (2010) ont réalisé une étude auprès de patients souffrant de DC musculosquelettique traitée en soins primaires. Leurs résultats montrent que l'association entre l'interférence de la douleur et les variables psychologiques était similaire chez les hommes et chez les femmes où la dépression, la peur de se reblesser et le manque d'autoefficacité étaient des facteurs indépendants associés à l'interférence de la DC dans les activités quotidiennes pour les deux sexes.

Pour ce qui est des études effectuées chez des patients référés dans des CTMDs avant que ne débute leur traitement, certaines études montrent qu'il n'y a pas de différence en fonction du sexe pour ce qui est de l'anxiété ou de la dépression chez cette clientèle toute particulière (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Hirsh et al., 2006 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Riley et al., 2001 ; Turner, Jensen et Romano, 2000). Une étude effectuée par Haley, Turner et Romano (1985) a évalué la symptomatologie dépressive des patients en se servant des critères de dépression sévère du DSM-III où ils ont mesuré les niveaux de douleur et d'activités des patients à l'aide d'un journal de bord. Les résultats obtenus indiquent que les femmes qui étaient sévèrement déprimées rapportaient des niveaux plus intenses de douleur que celles qui ne l'étaient pas. Pour les hommes, les symptômes de dépression sévère étaient plutôt associés à une détérioration importante des activités quotidiennes. Novy, Nelson, Averill & Berry (1996) se sont aussi intéressés à la différence entre les sexes en ce qui a trait à l'expression des symptômes dépressifs chez un échantillon de 245 patients souffrant de DC. Les résultats à l'Inventaire de dépression de Beck (IDB) n'ont pas montré de différence significative entre les hommes et les femmes quant à la proportion de patients légèrement, modérément et sévèrement déprimés. Par contre, l'examen des scores aux différents items de l'IDB révélait des différences entre les hommes et les femmes, ces dernières montrant des scores significativement plus élevés sur les items ayant trait à la distorsion de l'image corporelle et à la fatigue. Dans une autre étude, Turk et Okifuji (1999) ont obtenu des résultats où les femmes souffrant de DC rapportaient davantage de symptômes associés à la dépression ainsi que des niveaux plus fréquents de dépression majeure selon le *Center for Epidemiological Studies-Depression scale* (CES-D) que les hommes. Des résultats contradictoires ont été obtenus par Riley *et al.* (2001) qui ont mené une étude s'intéressant aux émotions en lien avec la DC. Leurs résultats montrent que l'anxiété et la dépression étaient associées significativement à l'intensité de la DC chez les hommes alors que chez les femmes, la sévérité de la DC était davantage en lien avec la frustration. De façon similaire, Edwards, Augustson et Fillingim (2000) montrent aussi que les hommes anxieux avaient une plus grande sévérité de DC, laquelle interférait davantage dans leurs activités en comparaison des hommes peu anxieux ou des femmes (peu importe leur niveau d'anxiété). Dans le même sens, Marcus (2003) a observé dans son étude que les hommes souffrant de DC rapportaient être plus anxieux que les femmes.

Certaines études ont utilisé d'autres approches statistiques afin de mieux comprendre la relation entre la DC et les facteurs psychologiques chez les femmes et chez les hommes référés dans les CTMDS. À titre d'exemple, Turner, Jensen et Romano (2000) n'ont pas trouvé que le sexe contribuait de façon significative à la prédiction de la dépression. De la même façon, Green *et al.* (2004) ont identifié trois profils (*cluster analysis*) de niveau de sévérité de l'intensité de la douleur, de son interférence dans les activités et de la dépression. Ces auteurs rapportent que le sexe n'était pas

associé à aucun des différents profils. Certains résultats contradictoires ont toutefois été observés par Keogh, McCracken et Eccleston (2006) où le sexe ne prédisait pas l'incapacité et ne modérait pas la relation entre l'anxiété et l'incapacité, mais il modérait la relation entre l'incapacité et la dépression dans laquelle les femmes plus déprimées rapportaient davantage d'incapacité causée par la DC en comparaison des hommes. Hirsh *et al.* (2006) ont, quant à eux, créé un facteur d'humeur négative en utilisant des mesures reliées à la dépression, à l'anxiété et la sensibilité à l'anxiété. Les résultats obtenus montraient qu'il n'y avait pas de différence de sexe en ce qui a trait à l'humeur négative, mais que chez les hommes, l'humeur négative modérait partiellement la relation entre la sévérité de la DC, les activités de nature volontaire et le score total de l'ICD. Pour les femmes, l'humeur négative modérait la sévérité de la DC et les types d'activités, qu'elles soient obligatoires ou volontaires. Il en était de même pour le score total de l'ICD.

En résumé, même si la littérature semble faire valoir que les réponses émotionnelles face à la DC peuvent varier selon le sexe, il est néanmoins difficile d'en arriver à en tracer un portrait clair et précis, notamment au chapitre de la relation entre ces réponses et la sévérité de l'expérience douloureuse des hommes et des femmes.

1.2.5 Facteurs cognitifs

Des facteurs cognitifs tels que la distraction de l'attention, la réinterprétation, la concentration sur les sensations douloureuses, la suppression des pensées associées à la douleur, prières/croyances, la restructuration cognitive, ou la résolution de problèmes peuvent protéger ou exacerber la DC ainsi qu'affecter le fonctionnement quotidien des patients. Une attention toute particulière doit donc être accordée aux croyances et aux attitudes qu'ont ces derniers face à leur douleur de même qu'à leurs habiletés pour s'y adapter. Bien que la littérature montre que ces facteurs peuvent avoir une influence déterminante sur la perception de la douleur et sur le fonctionnement des individus tant au plan physique que psychologique, la question à savoir s'il existe des différences ou des associations selon le sexe est moins claire. Avant d'aborder ce sujet, il est nécessaire ici de définir différents concepts. Tout d'abord, les *croyances* sont les présomptions que se fait une personne envers la réalité, qui lui servent de « lunettes perceptuelles » par lesquelles les événements y seront ensuite interprétés (Lazarus et Folkman, 1984). Ainsi, un événement stressant comme la douleur peut être perçu comme une menace pour certains individus alors que pour d'autres, elle représentera plutôt un défi. Les croyances diffèrent des *attitudes*, elles-mêmes définies comme des impressions (*feelings*) en regard à des événements, par le fait qu'elles réfèrent à notre compréhension des événements (Lazarus et Folkman, 1984). L'*auto-efficacité* (self-efficacy) est définie, quant à elle, comme une attente générale que l'on puisse réaliser avec succès les comportements nécessaires pour produire un résultat

positif (Bandura, 1997). Pour ce qui est des *habiletés ou stratégies d'adaptation (coping strategies)*, elles font référence aux cognitions et aux efforts comportementaux demandés afin de gérer les demandes internes et externes qui sont évaluées comme pouvant potentiellement menacer ou dépasser les ressources de la personne (Lazarus et Folkman, 1984). Les stratégies utilisées par la personne pour faire face à la douleur peuvent ne pas être positives comme c'est le cas pour la *dramatisation (catastrophizing)* qui est une des stratégies les plus étudiées dans la littérature sur la douleur. Cette dernière réfère à une orientation négative au plan cognitif et émotionnel impliquant des éléments de rumination, d'exagération ou d'impuissance face à une situation stressante telle que la douleur (Sullivan, Bishop et Pivik, 1995). Il est intéressant de mentionner que les deux premières composantes de la dramatisation concernent le processus où la personne va *se concentrer sur la menace réelle de la douleur* ou *l'exagérer* alors que le sentiment d'impuissance implique une évaluation négative des habiletés ou stratégies à faire face à la douleur de manière efficace (Sullivan, Bishop et Pivik, 1995).

Un certain nombre d'études populationnelles se sont intéressées aux différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les croyances/attitudes face à la DC et les habiletés d'adaptation. L'étude d'Unruh, Ritchie, Merskey & Harold (1999) suggèrent quelques pistes, mais il faut rappeler que leur échantillon n'était pas exclusivement constitué de sujets souffrant de DC. Les résultats de cette étude n'ont pas montré de différence significative dans la façon dont les individus interprétaient leur douleur—i.e., comme une menace ou un défi. Par contre, le fait de voir la douleur comme une menace était associé à une plus grande interférence de la douleur au plan physique et émotionnel avec un pourcentage de variance expliquée significativement plus grand chez les femmes que chez les hommes (48% vs 37%). Percevoir la douleur comme étant menaçante était également significativement associé à des cognitions accrues de dramatisation sans qu'il n'y ait toutefois de différence selon le sexe. Les résultats de cette étude ont, par ailleurs, montré que les femmes utilisaient davantage de stratégies d'adaptation pour gérer leur douleur que les hommes, particulièrement la résolution de problèmes, le soutien social, l'affirmation positive de soi et les comportements palliatifs. Müllersdorf et Soderback (2000) n'ont, quant à eux, pas observé de différence de sexe concernant l'utilisation de stratégies d'adaptation envers la DC, que ce soit l'élaboration de trucs ou de stratagèmes compensatoires, l'utilisation d'une aide technique, la résolution de problèmes, l'abandon de la tâche ou la demande d'une aide externe, l'évitement de la tâche, ou encore un accomplissement partiel de celle-ci.

Stubbs *et al.* (2010) ont regardé auprès d'une cohorte souffrant de DC musculosquelettique en soins de première ligne, les différences de sexe à l'aide du Questionnaire sur les attitudes envers la douleur (SOPA) (*Survey of Pain Attitudes*) (Jensen *et al.*, 1994). Les résultats obtenus montrent que les

femmes étaient plus susceptibles de reconnaître les aspects émotionnels de leur douleur et exprimaient davantage un besoin de recevoir de l'empathie de la part des autres. En revanche, les hommes se sentaient plus en contrôle de leur DC, mais ils avaient également des attentes plus élevées que les femmes quant à une guérison possible à l'aide d'un traitement médical. Ces auteurs ont également regardé l'auto-efficacité, et leurs résultats suggèrent que les femmes avaient un moins grand sentiment d'auto-efficacité envers leur DC que les hommes alors qu'aucune différence de sexe n'ait été observée pour ce qui est de la peur de faire un mouvement ou de se re-blesser.

Pour ce qui est des études avec les patients référés en CTMD, Edwards, Augustson et Fillingim (2000) ont évalué les stratégies d'adaptation à l'aide du *Coping Strategy Questionnaire* (CSQ) et du *Miller Behavioral Style Scale*. Aucune différence de sexe n'a été montrée sur les différentes sous-échelles incluant celle de la dramatisation. Edwards, Augustson et Fillingim (2000), ont, quant à eux, obtenu des résultats où les femmes souffrant de DC montraient une plus grande tendance à la dramatisation face à la douleur que les hommes. Kerr *et al.* (2004) ont mesuré les habiletés de gestion de la DC à l'aide du *Pain Self Efficacy Questionnaire* qu'ils ont mis en relation avec ceux de qualité de vie (SF-36). Les résultats obtenus montrent que la perception d'un fonctionnement physique faible était associée au sexe féminin et à des scores plus bas sur les stratégies d'adaptation. De la même manière, dans une étude récente, Green et Hart-Johnson (2010) ont utilisé le *John Henryism Active Coping Scale*, qui consiste en une mesure de la prédisposition de la personne à utiliser des stratégies d'adaptation positive envers un stressor psychosocial, et ils ont observé que les hommes avaient des scores d'adaptation positive plus élevés que les femmes.

Davantage de recherches cliniques chez de vastes échantillons de patients sont nécessaires afin de mieux comprendre comment les croyances/attitudes qu'ont les patients face à leur douleur, de même que leurs cognitions incluant la dramatisation, peuvent moduler leur expérience et leur fonctionnement. La différentielle des sexes à cet égard mérite une attention toute particulière, car si une telle différentielle existe, elle pourrait signifier la nécessité d'offrir des stratégies d'interventions cognitives-comportementales ciblées selon le sexe.

1.2.6 Comportements de santé et utilisation des ressources en santé

Unruh (1996) a procédé à une revue critique de la littérature et l'auteure indique que malgré certaines exceptions dans la littérature, les femmes souffrant de DC ont tendance à rapporter une plus grande utilisation des ressources de santé que les hommes. Certaines études se sont penchées sur le nombre de consultations ou d'avis médicaux des patients auprès de professionnels de la santé, et leurs résultats montrent soit qu'il y avait aucune différence en fonction du sexe (Chrubasik *et al.*, 1998 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Unruh, Ritchie et Merskey, 1999) soit que les femmes

consultaient un plus grand nombre de professionnels (Eriksen *et al.*, 2004 ; Ng, Tsui et Chan, 2002) ou que les hommes demandaient davantage d'avis médicaux (Chung et Wong, 2007). Concernant le nombre de visites chez le médecin de famille/omnipraticien, la moitié des études n'obtient pas de différence de sexe (Andersson *et al.*, 1999 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Mullersdorf et Soderback, 2000) alors que l'autre moitié observe une plus grande utilisation de la part des femmes (Bassols, Bosch et Banos, 2002 ; Moulin *et al.*, 2002 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010). Le nombre de visites à l'urgence serait, quant à lui, similaire pour les deux sexes (Andersson *et al.*, 1999 ; Chung et Wong, 2007).

Pour ce qui est de l'utilisation de services de santé, Mullersdorf et Soderback (2000) suggèrent que les femmes consulteraient davantage en ergothérapie que les hommes alors que le nombre de visites en chiropractie serait comparable pour les deux sexes. Des résultats dans des directions différentes ont été obtenus concernant les visites en physiothérapie (Catala *et al.*, 2002 ; Chung et Wong, 2007 ; Mullersdorf et Soderback, 2000 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010 ; Rustoen *et al.*, 2004). Il est intéressant de mentionner que les études qui ont examiné l'utilisation de thérapies physiques incluant des techniques telles que l'acupuncture, la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) et le massage ne montrent pas de différence quant à l'utilisation des hommes et des femmes (Konvicka *et al.*, 2008 ; Ndao-Brumblay et Green, 2010 ; Rustoen *et al.*, 2004 ; Turk et Okifuji, 1999). Une étude réalisée par Mullersdorf et Soderback (2000), a obtenu des résultats où les hommes utilisaient davantage les techniques de manipulation des articulations et présentaient un plus grand nombre de chirurgies électives en comparaison des femmes. En ce qui a trait aux services de professionnels de la santé dans des disciplines reliées au bien-être psychologique, l'ensemble des études montrent que les femmes en faisaient une plus grande utilisation où elles consultaient davantage de psychologues, travailleurs sociaux et infirmières (Mullersdorf et Soderback, 2000 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010). Toutefois, des résultats comparables ont été obtenus pour l'utilisation de stratégies et de techniques associées au bien-être psychologique, dont la relaxation, l'imagerie, l'hypnose, la méditation et le biofeedback (Konvicka *et al.*, 2008 ; Ndao-Brumblay et Green, 2010 ; Rustoen *et al.*, 2004 ; Turk et Okifuji, 1999). Pour ce qui est de nombre de consultations et de l'utilisation des médecines complémentaires et alternatives incluant les médecines chinoises, un bon nombre d'études s'entendent pour dire que les femmes en font un plus grand usage que les hommes (Bassols, Bosch et Banos, 2002 ; Millar, 2001 ; Mullersdorf et Soderback, 2000) alors qu'une seule étude n'a pas trouvé de différence de sexe (Chung et Wong, 2007).

Pour ce qui est de l'utilisation de médicaments, Unruh (1996) rapporte que la littérature actuelle ne nous permet pas d'établir un portrait clair quant aux différences de sexe dans le profil de consommation des médicaments analgésiques. À l'exception de Buskila *et al.* (2000) et de Keogh,

McCracken et Eccleston (2006), un certain nombre d'études montre que les femmes souffrant de DC consomment davantage de médicaments analgésiques en comparaison des hommes (Andersson *et al.*, 1999 ; Boulanger *et al.*, 2007 ; Catala *et al.*, 2002 ; Millar, 1996 ; Moulin *et al.*, 2002 ; Rustoen *et al.*, 2004). Certaines études montrent que les femmes souffrant de DC utilisent également davantage d'antidépresseurs (Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Millar, 1996) et de sédatifs (Andersson *et al.*, 1999 ; Millar, 1996) en comparaison des hommes. Concernant l'utilisation des médicaments contre la douleur en vente libre, les résultats semblent mitigés. Certaines études observent des différences où les femmes (Andersson *et al.*, 1999) en font un plus grand usage alors que d'autres études n'obtiennent pas de différence en fonction du sexe (Catala *et al.*, 2002 ; Chung et Wong, 2007 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006).

En conclusion, la plupart des études populationnelles et celles effectuées en soins primaires suggèrent que les femmes souffrant de DC feraient une plus grande utilisation des ressources de soins de santé et consommeraient davantage de médicaments que les hommes. D'autres n'observent pas un tel phénomène. Pour ce qui est des études effectuées auprès de la population de patients référés dans les CTMDs avant que ceux-ci ne débutent leur traitement, les résultats sont moins clairs.

1.2.7 Coûts économiques

Il est surprenant de constater que la littérature fait peu état des répercussions économiques de la DC en tenant compte de la différentielle des sexes. Étant donné qu'un bon nombre d'études montre que les femmes utilisent davantage de ressources de soins de santé, et font usage d'un plus grand nombre de médicaments contre la DC ainsi que de diverses méthodes thérapeutiques de soulagement (cf section précédente), on pourrait croire que les coûts engendrés dans les secteurs public et privé sont plus élevés pour les femmes que pour les hommes. Il serait donc raisonnable de penser que le sexe doit être pris en compte lorsque l'on regarde les retombées économiques importantes associées à la DC. Une étude effectuée par Weir, Browne, Tunks, Gafni & Roberts (1996), portant sur les coûts d'utilisation des ressources de santé chez des patients qui sont référés à une CTMD juste avant qu'ils ne débutent leur programme interventionnel, a classifié les patients selon leur niveau d'ajustement psychologique face à la DC: faible, moyen ou élevé. Les résultats montrent que les coûts directs et les dépenses non remboursées étaient trois fois plus élevés chez les femmes que chez les hommes, et ce, peu importe leur niveau d'ajustement. Les femmes ayant un niveau d'ajustement moyen encouraient quatre fois plus de coûts que les femmes ayant un ajustement élevé et 2½ plus que celles ayant un ajustement faible. Les hommes, quant à eux, avaient des coûts indirects plus élevés que les femmes en raison de la perte de revenu reliée à l'emploi. Récemment, Kronborg, Hanberg et Axelsen (2009) ont fait une étude visant à répertorier les coûts économiques chez les patients référés dans une CTMD au

Danemark. Bien qu'ils ne se soient pas intéressés spécifiquement aux différences de sexe, les résultats de leur analyse comparative chez les hommes et les femmes montrent que les deux sexes ne différaient pas pour ce qui est du coût annuel des soins en santé reliés à leur DC. Il est important de mentionner ici que ces études n'ont toutefois pas pris en compte certains coûts indirects reliés à la DC comme par exemple ceux associés au temps consacré à recevoir des soins ou encore ceux engendrés aux proches. Il est possible qu'une comptabilisation plus exhaustive des coûts dans les secteurs public et privé, incluant les coûts en termes de temps, pourrait nous permettre de mieux distinguer les différences entre les hommes et les femmes qui souffrent de DC.

1.3 Description des différentes modalités employées en douleur expérimentale

Les différences de sexe dans la perception de la douleur expérimentale ont été mesurées dans les études en différentielle des sexes en utilisant une panoplie de stimuli douloureux (froid, chaleur, pression, ischémique, musculaire, chimique, électrique, viscéral) afin d'évaluer les caractéristiques de la douleur (seuil de détection, tolérance, intensité, aspect désagréable) ressentie par les hommes et les femmes lorsque soumis à ces tâches expérimentales. Le seuil de détection de la douleur réfère à la plus faible intensité de douleur qui est identifiée par le sujet alors que la tolérance est définie, quant à elle, comme étant le niveau de douleur le plus élevé qu'un sujet est prêt à tolérer (International Association for the Study of, 2010). L'intensité et l'aspect désagréable de la douleur sont évalués à l'aide d'instruments de mesure valides et fiables tels que l'échelle visuelle analogue, l'échelle numérique, l'échelle verbale, (Jensen et Karoly, 2001 ; Price *et al.*, 1983) et le Questionnaire McGill sur la douleur (Melzack, 1987).

Pour ce qui est des différentes modalités douloureuses présentées dans notre revue systématique des écrits scientifiques, la majorité des études utilisant un stimulus thermique au froid, vont demander au sujet d'immerger une partie de leur corps (ex : bras) dans un bain d'eau froide, et ce, pour une période variant généralement entre une minute et pouvant aller jusqu'à l'obtention de la tolérance maximale. En comparaison, la plupart des études mesurant la douleur thermique à la chaleur, vont plutôt utiliser une thermode. Certaines études rapportent employer d'autres méthodes incluant une lampe chauffante, un laser au CO₂ ou l'immersion d'un membre du corps dans un bain d'eau chaude. La douleur à la pression est généralement induite à l'aide soit d'un algomètre à pression, soit de filaments Semmes-Weinstein. Afin d'administrer une douleur expérimentale de type ischémique chez les sujets sains, les études vont utiliser une méthode qui consiste en un garrot (brassard) fait au niveau du bras. Il existe plusieurs types de devis expérimentaux visant à induire de la douleur musculaire. Par exemples, des exercices de contractions musculaires volontaires de différentes parties du corps (ex : biceps, épaules) ou des exercices de mastications volontaires vont être utilisés afin de provoquer une

douleur musculaire. Une autre façon d'induire de la douleur musculaire concerne l'utilisation d'injections soit de glutamate, soit d'une solution hypertonique saline, pouvant être réalisés à différents sites tel que le muscle masséter ou encore le muscle du trapèze. La douleur électrique est généralement, quant à elle, administrée via des électrodes qui envoient une stimulation électrique douloureuse à différents sites (ex : bout des doigts). Le réflexe de flexion nociceptif (réflexe RIII) est aussi un type de stimulation douloureuse électrique, et il est déclenché par une stimulation électrocutanée du nerf sural donnant lieu à une réponse de retrait en provenance du muscle du biceps fémoral. La douleur chimique consiste en l'application soit de type intradermal topique, soit par l'injection de la capsaïcine qui est l'ingrédient principal des piments forts et aussi est un irritant chimique qui active les récepteurs canaux vanilloïdes de type 1 à potentiel transitoire et induit de ce fait la douleur en stimulant les C-fibres amyélinisées polymodales (Caterina *et al.*, 1997 ; Simone, Baumann et LaMotte, 1989). Finalement, seulement deux études en différentielle des sexes se sont intéressées à la douleur viscérale, celle-ci étant induite par d'autres modalités douloureuses de type électrique, au froid, à la pression ou à la chaleur à l'aide d'un cathéter ou d'une sonde qui est placé à l'intérieur de l'oesophage du sujet.

1.4 Objectifs de recherche

Le présent projet doctoral visait à raffiner notre compréhension de l'expérience de la douleur chez les hommes et les femmes, que celle-ci soit de nature expérimentale ou clinique.

Dans le cadre du premier volet de cette thèse, il s'est agi de procéder à une revue systématique des écrits scientifiques afin de :

- Vérifier l'hypothèse que les femmes étaient plus sensibles à la DE que les hommes.
- Examiner les facteurs biopsychosociaux qui peuvent contribuer aux différences de sexe/genre dans les réponses à la DE

Pour ce qui est du deuxième volet du présent projet doctoral, qui a été réalisé auprès d'un vaste échantillon de patients qui souffraient de DC et qui étaient en attente de recevoir des soins dans des CTMDs à travers le Canada, les objectifs de recherche étaient les suivants :

- Examiner les caractéristiques de la douleur et les facteurs biopsychosociaux qui différencieraient le mieux les hommes des femmes.
- Investiguer si les hommes et les femmes présentaient un profil distinctif en ce qui a trait au fardeau économique de leur douleur en termes de coûts publics et privés.

1.5 Considérations méthodologiques

Les prochaines sous-sections discutent diverses considérations méthodologiques en fonction des objectifs précis des deux grands volets du présent projet doctoral.

1.5.1 Revue systématique des écrits scientifiques : douleur expérimentale et différentielle des sexes

La revue systématique des écrits scientifiques qui a été effectuée dans le cadre du présent projet doctoral l'a été en prenant en compte des recommandations du *Centre for Reviews and Dissemination* (2009) et du *PRISMA Statement* (Chou *et al.*, 2009). Une stratégie électronique de recherche d'articles a été élaborée et mise en place dans les différentes bases de données avec l'assistance d'une bibliothécaire médicale expérimentée dans les revues systématiques de la littérature. Les bases de données de plusieurs disciplines ont été employées afin de tenir compte de la nature interdisciplinaire du sujet. Celles-ci couvraient les domaines de la biologie, la médecine, la santé mentale et les sciences infirmières. Les bases de données consultées comprenaient donc MEDLINE, EMBASE, CINAHL, BIOSIS and PsycINFO. Des références additionnelles ont été obtenues via une recherche de type *boule de neige* (*snowball searching*) — i.e., dans laquelle la liste de références des publications retenues a été revue et les articles jugés pertinents ont été vérifiés. Afin de s'assurer de la récupération exhaustive des articles (Kloda, 2007), une recherche de citations a aussi été effectuée dans les articles de revues qui ont été répertoriés dans trois bases de données complémentaires : *ISI Thomson's Web of Science*, *Elsevier's Scopus*, et *Google Scholar*.

Les articles inclus dans la présente revue systématique devaient combiner d'une part les termes associés aux différences de sexe ou de genre et d'une autre part ceux reliés à la DE. Les articles retenus ont été limités à ceux impliquant des sujets sains et à ceux rédigés en langue anglaise. Les revues de la littérature, les lettres à l'éditeur, les commentaires, et les résumés de communication ont été exclus, ainsi que les éditoriaux et les chapitres de livre. La recherche d'articles a été faite séparément dans chacune des bases de données, et les articles ont ensuite été exportés dans un logiciel de citation (REFMAN) et les duplicatas retirés. La recherche électronique initiale a permis de récupérer 2 510 articles auxquels 195 articles additionnels ont été identifiés à l'aide de stratégies de

recherche supplémentaires. Après avoir éliminé les duplicatas, il restait 2 218 articles. Ceux-ci ont ensuite été vérifiés par une reviseuse (M.R.) afin d'éliminer ceux qui n'étaient pas jugés pertinents. À cette étape, 239 articles potentiels répondaient aux critères d'éligibilité. Par la suite, trois reviseurs (M.R., M.C. Y.T-L.) ont évalué les articles potentiellement éligibles de façon indépendante. Ils ont rejeté 67 articles non éligibles pour obtenir au final un total de 172 articles inclus dans la présente revue systématique.

Il est important de souligner que tous les articles qui ont investigué les différences de sexe/genre en lien avec la DE chez les sujets sains ont été répertoriés dans la présente revue même s'il s'agissait d'études dont l'objectif principal ne concernait pas la différentielle des sexes. La seule restriction était que les études en DE devaient avoir mentionné dans leur titre, leur résumé ou leurs mots clés un des termes suivants : sexe, genre, mâles, femelles, hommes ou femmes (*sex, gender, males, females, men or women*). De plus, les études qui ont examiné spécifiquement les populations pédiatriques ou gériatriques ont été exclues. Il en était de même pour celles qui se sont penchées sur des populations cliniques (ex : patients souffrant de DC) sauf si certaines informations étaient disponibles chez un groupe de contrôle de sujets sains. Les essais pharmacologiques (ex : morphine) ou ayant employé des substances (ex : nicotine, caféine) n'ont pas été considérés dans la présente revue systématique, à l'exception des études qui ont investigué l'effet des hormones gonadales sur la perception de la douleur. Ce choix d'exclure les études pharmacologiques et celles ayant induit des substances a été basé premièrement sur le fait qu'il s'agit d'un tout autre vaste champ de littérature en soit. La présente revue systématique couvre déjà un grand nombre de facteurs biopsychosociaux et elle s'intéresse aux différences entre les hommes et les femmes saines dans la douleur expérimentale. Ce but ne justifiait pas l'inclusion d'articles où les sujets ont été soumis à la prise de médicaments/substances avant la tâche douloureuse. Finalement, les études dans lesquelles les sujets n'ont pas été soumis activement à un stimulus douloureux (ex : vidéo) ont aussi été exclues.

La Partie-1 de la présente revue systématique comportait certains critères méthodologiques qui lui étaient spécifiques afin de sélectionner et d'évaluer les articles qui ont été inclus dans le but de vérifier l'hypothèse *a priori* que les femmes seraient plus sensibles à la douleur que les hommes. Dans un but de parcimonie et de clarté des résultats, et afin de nous protéger de l'erreur de type I plutôt que d'accorder une importance trop grande à l'erreur de type II des critères de sélection additionnels ont été utilisés et la méthodologie suivante a été employée :

- Les études non pharmacologiques ayant utilisé une quelconque stratégie de manipulation expérimentale (ex : condition de relaxation versus de stress) avant d'induire la DE ont été exclues à moins que des données soient disponibles chez un groupe contrôle.

- Les études ayant examiné le rôle des variables biopsychosociales dans la relation entre le sexe, le genre et la perception de la douleur ont été incluses dans la Partie-1 uniquement si aucun effet d'interaction n'avait été trouvé entre les variables étudiées (ex : anxiété) et le sexe/genre.
- Lorsque plus d'un instrument de mesure était utilisé pour mesurer l'intensité ou l'aspect désagréable de la douleur, la priorité a été accordée aux données recueillies avec les échelles selon l'ordre suivant : 1) échelle visuelle analogue, 2) échelle numérique, 3) échelle verbale, et 4) le Questionnaire McGill sur la douleur. Seules les données recueillies avec l'instrument retenu ont été rapportés dans les résultats.
- Lorsque plus d'une mesure d'intensité ou de l'aspect désagréable de la douleur a été calculée et que des résultats discordants étaient obtenus, la priorité a été donnée dans l'ordre suivant à : 1) la moyenne/total, 2) l'aire sous la courbe (*area under the curve*), et 3) score maximal. Il est à noter que seulement les résultats obtenus sur cette mesure ont été rapportés.
- Dans le cas où plusieurs sites anatomiques ont été testés ou lorsqu'une variété de stimuli comme différents degrés de température, des dosages variables ou des conditions d'exercices multiples ont été employés, les résultats ont été rapportés dans les tableaux qui sont été identifiés avec la lettre *a* alors que le sommaire de l'ensemble des résultats se retrouve dans les tableaux qui sont identifiés avec la lettre *b*. Les résultats rapportés dans les tableaux identifiés avec la lettre *b* ont été colligés en termes de pourcentages d'études/expérimentations qui rapportaient des différences entre les hommes et les femmes dans la direction attendue (i.e., sensibilité > chez les femmes). Un écart entre les réponses des femmes et des hommes était jugé différent si 50% des études/expérimentations le rapportaient (voir chapitre II).

À partir des critères décrits ci-haut, la Partie-1 de la revue systématique a porté sur un total de 122 articles des 172 articles qui remplissaient les critères d'inclusion de départ. Pour ce qui est de la Partie-2, celle-ci a inclus un total de 129 articles sur les 172 articles. Il est à noter que dans la Partie-2, les mesures biopsychosociales qui ont été prises au point de départ de l'expérimentation (*baseline measures*), mais qui n'ont pas été mises en relation avec le sexe et la perception de la DE, n'ont pas été considérées. Que ce soit pour la Partie-1 ou la Partie-2, il n'a malheureusement pas été possible de réaliser une méta-analyse pour plusieurs raisons. Premièrement, nous pensons qu'une approche de revue systématique était une méthode plus appropriée compte tenu de 1) notre objectif primaire c.à.d. de répertorier, synthétiser et de faire l'analyse critique de toutes les études

systématiquement, 2) la couverture d'un grand nombre de facteurs incluant de multiples modalités douloureuses et des mesures variées 3) l'hétérogénéité marquée entre les différentes méthodes proposées dans les études (ex : différents sites d'application, d'intensité, de durée du stimulus douloureux) et 4) le manque d'information nous permettant de calculer des tailles d'effets (ex : écart-type) et d'autres type de mesures qui sont requises pour la réalisation d'une méta-analyse, ce qui aurait toutefois réduit considérablement le nombre d'articles inclus dans la présente revue des écrits scientifiques. Finalement, une méta-analyse devrait idéalement être réalisée à partir d'une revue systématique non-biaisée (Manchikanti *et al.*, 2009) ce qui correspondait aux objectifs des nos deux articles. Compte tenu que la présente revue systématique, qui comporte plus de 120 articles, est déjà immense, l'ajout d'une méta-analyse sur chaque sous groupe associé à une modalité douloureuse, une caractéristique et/ou un facteur était d'une telle ampleur que cette entreprise devenait impossible.

Les chapitres II et III de la présente thèse contiennent les deux articles de revue des écrits scientifiques qui ont été acceptés pour publication dans un même numéro de la revue *Pain* en date du 23 novembre 2011. Les versions finales ont été incluses dans la présente thèse. Un résumé en français est disponible au début de chaque chapitre et le lecteur est invité à consulter les articles soumis pour avoir davantage d'informations sur les aspects méthodologiques et les résultats obtenus. De plus, il est conseillé au lecteur de se référer à la section abréviations de la présente thèse pour l'aider dans la compréhension de ses articles.

1.5.2 Le Projet Canadien STOP-PAIN: le fardeau de la douleur chronique diffère-t-il selon le sexe ?

En plus des revues systématiques des écrits scientifiques mentionnées ci-haut, la présente thèse comportait un deuxième volet sur la différentielle des sexes qui s'inscrivait dans un plus vaste programme de recherche, le Projet STOP-PAIN, lequel visait à mieux comprendre le fardeau humain et économique de la DC chez les patients qui sont en attente de traitement dans des CTMDs à travers le Canada (Choiniere *et al.*, 2010 ; Guerriere *et al.*, 2010).

Afin de répondre aux objectifs de ce deuxième volet, le devis expérimental utilisé en était un de type transversal multicentrique combiné à un suivi prospectif de trois mois chez un sous-groupe de patients souffrant de DC. Les participants à la présente étude ont été sélectionnés à partir des listes d'attente de huit CTMDs établies dans sept provinces Canadiennes. La collecte des données a été effectuée à l'aide d'une batterie de questionnaires auto-administrés et dûment validés, couplée à une entrevue structurée de nature multidimensionnelle effectuée par une infirmière de recherche. De plus, un sous-échantillon de patients a complété un journal quotidien sur une période de trois mois dans le but d'évaluer les coûts directs et indirects associées à la DC en fonction du sexe. Il est à noter que tous les centres ayant participé à cette étude sont de grandes cliniques universitaires de traitement

multidisciplinaire de la douleur qui avaient un débit annuel élevé de patients et une liste d'attente qui dépassait les trois mois, ce qui nous a permis de faire le suivi économique prospectif. Trois de ces centres sont situés dans les deux plus grandes provinces du Canada (Québec et Ontario) alors que les six autres se situent dans les provinces suivantes : Terre-Neuve, Nouvelle-Écosse, Manitoba, Saskatchewan, Alberta et Colombie-Britannique. Les patients souffrant de DC d'origines diverses ont été sélectionnés consécutivement auprès de la clientèle référée dans chacune des CTMDs et placés sur une liste d'attente.

- Les patients devaient répondre à tous les critères suivants pour être admissibles à participer à l'étude : 1) être âgés de 18 ans et plus, 2) ressentir de la douleur depuis une période minimale de six mois, laquelle ne nécessite pas une intervention urgente, 3) être capables de comprendre et répondre à des questionnaires français ou anglais, et 4) avoir un téléphone.
- Les patients n'étaient pas admissibles à l'étude s'ils rencontraient n'importe lequel des critères suivants: 1) souffrir de démence ou d'un désordre psychiatrique majeur qui ne permet pas l'obtention d'un consentement éclairé à l'étude, 2) être sourd empêchant ainsi la tenue d'entrevues téléphoniques, et 3) présenter toute autre condition qui empêcherait de colliger les mesures initiales et de faire le suivi de trois mois (ex : comorbidité sévère, déménagement à l'extérieur du pays prévu)

Le Directeur médical de chaque centre participant a fait parvenir une lettre d'invitation à participer à cette étude à tous les patients qui ont été référés consécutivement à sa CTMD (voir appendice A). Un total de 3 343 lettres a été envoyé et 1 351 patients ont retourné une feuille réponse dans une enveloppe préaffranchie indiquant leur intérêt à participer à l'étude. Ceux-ci ont ensuite été contactés par téléphone par une infirmière de recherche expérimentée afin de vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Au total, 191 patients n'ont pas été rejoignables, 422 ne répondaient pas aux critères d'éligibilité et 10 n'ont pas complété l'entrevue structurée au téléphone. L'échantillon final consistait en 441 femmes et 287 hommes souffrant de DC (728 patients au total) (taux de réponse corrigé de 29.9%)¹.

Suite à l'explication des objectifs, de la procédure de l'étude ainsi que l'obtention du consentement éclairé (voir appendice A), les hommes et les femmes ont ensuite complété et retourné par la poste le Questionnaire-Patient (voir appendice B). Celui-ci était composé d'items standardisés et d'échelles auto-administrées dûment validées servant à recueillir des informations sur : 1) les caractéristiques de la douleur chronique (durée, fréquence, intensité présente, moyenne et pire au

¹ Le dénominateur du taux de réponse corrigé a été calculé en soustrayant le nombre de sujets exclus du nombre total de patients invités à participer (3343-422 = 2921).

cours des sept derniers jours), 2) l'interférence de la douleur dans diverses sphères de la vie quotidienne, 3) les habilités du patient à faire face à la douleur et ses croyances/attitudes envers celle-ci, 4) sa condition psychologique (dépression, idées suicidaire, anxiété, colère), 5) sa qualité de vie reliée à la santé incluant les difficultés de sommeil 6) ses habitudes de consommations (tabac, alcool, drogues), et 7) diverses informations démographiques. Lorsque l'infirmière avait reçu le Questionnaire-Patient, elle faisait ensuite une entrevue téléphonique ou face-à-face avec le patient. Le Questionnaire-Infirmière (voir appendice B) a été utilisé afin de recueillir les informations sur l'historique de la douleur et les traitements utilisés présentement. Un sous-échantillon de 512 patients (70% de l'échantillon initial) a été sélectionné au hasard afin de compléter le volet économique de l'étude. Ces patients ont reçu, à la fin de l'entrevue initiale trois exemplaires d'un journal de bord—i.e., le Journal de soins reliés à la douleur (voir appendice B) accompagné d'enveloppes de retour dûment affranchies. Le journal de soins reliés à la douleur a servi à obtenir des données prospectives concernant les coûts directs et indirects reliés à leur DC, que ces derniers soient de nature publique ou privée. L'infirmière de recherche a expliqué soigneusement au patient comment compléter le journal. Le patient a été informé qu'il devait remplir le journal sur une base quotidienne (ou au besoin selon les circonstances) durant quatre semaines et qu'il devait le retourner ensuite par la poste. Il entreprenait alors de compléter le deuxième exemplaire du journal pour les quatre semaines suivantes. Entre temps, lorsque l'infirmière de recherche recevait le premier exemplaire du journal complété, elle contactait le patient par téléphone pour une courte entrevue (5-10 minutes) afin de réviser le contenu du journal et compléter les items incompris ou manquants. La même procédure a été répétée à la fin du deuxième et troisième mois. Trois-cent-soixante-dix d'entre eux (233 femmes et 137 hommes; taux de réponse 52.9%) ont complété quotidiennement le journal de bord des coûts reliés à leur DC sur une période de un, deux ou trois mois.

Le chapitre IV de cette thèse présente l'article STOP-PAIN qui a été soumis le 30 mai 2011 pour publication dans la revue *Pain*. L'article a été accepté sous la condition qu'il soit révisé, et il a été resoumis en date du 6 septembre 2011. Nous prévoyons avoir une réponse dans les prochaines semaines. Il est à noter que la dernière version a été incluse dans la présente thèse. Le lecteur pourra se référer à un résumé en français au début du chapitre IV et il pourra trouver dans l'article même de l'information additionnelle sur les aspects méthodologiques, dont l'ensemble des questionnaires utilisés (aussi disponibles à l'appendice B) les différentes analyses statistiques employées, et le détail des résultats obtenus.

CHAPITRE II

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉCRITS SCIENTIFIQUES DE 1998 À 2008 SUR LES DIFFÉRENCES LIÉES AU SEXE ET AU GENRE DANS LA DOULEUR EXPÉRIMENTALE : PARTIE I - LES HOMMES ET LES FEMMES PERÇOIVENT-ILS LA DOULEUR DIFFÉREMMENT ?

Le but de cette revue systématique était de faire état des connaissances sur les différences de sexe et de genre chez les sujets sains dans la réponse à la douleur expérimentale. Une stratégie électronique effectuée dans plusieurs bases de données a été conçue par une bibliothécaire médicale. Un total de 172 articles publiés entre 1998 et 2008 a été répertorié, analysé et synthétisé. La première série de résultats présentés dans cet article (122 études) a examiné les différences de sexe dans la perception de la douleur expérimentale de type thermique, pression, ischémique, musculaire, électrique, chimique et viscérale chez les sujets sains. Cette revue suggère que les femmes auraient un seuil de détection plus bas que les hommes pour la douleur à la pression alors que les deux sexes présenteraient des seuils de détection comparables pour les stimuli au froid et ischémique. Les études mettent également en évidence que les femmes auraient une moins grande tolérance à la douleur thermique (chaleur, froid) et à la pression que les hommes alors qu'aucune différence de sexe n'a été observée pour la douleur de type ischémique. La majorité des études ayant mesuré l'intensité ou l'aspect désagréable de la douleur expérimentale ne montrent pas un profil distinctif en fonction du sexe, et ce, peu importe le type de douleur administré. En résumé, dix années de recherche en laboratoire n'ont pas réussi à produire un modèle clair et cohérent des différences de sexe dans la perception de la douleur expérimentale chez les sujets sains, et ce, même lorsque des stimuli toniques ou de longue durée connus comme étant ceux qui imitent le mieux la douleur chronique ont été administrés. Les études en laboratoire sont-elles le meilleur paradigme pour investiguer les différences de sexe dans la perception de la douleur ? Cette question demeure l'objet d'un débat qui devrait se situer autour de la pertinence clinique de ces expérimentations et de l'élaboration de nouvelles avenues de recherche.

A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF 10 YEARS OF RESEARCH ON
SEX/GENDER AND EXPERIMENTAL PAIN PERCEPTION – PART 1: ARE THERE
REALLY DIFFERENCES BETWEEN WOMEN AND MEN?

Mélanie Racine^{a,b}, Yannick Tousignant-Laflamme^c, Lorie A. Kloda^d,
Dominique Dion^e, Gilles Dupuis^{a,f}, Manon Choinière^{b,g}

^aDepartment of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal (Quebec) Canada

^bCentre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal (Quebec) Canada

^cÉcole de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Quebec) Canada

^dLife Sciences Library, McGill University, Montreal (Quebec) Canada

^eDepartment of Family Medicine and Emergency, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec) Canada

^fResearch Centre, Montreal Heart Institute, Montreal (Quebec) Canada

^gDepartment of Anaesthesiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec) Canada

Number of text pages of the entire manuscript (including figures and tables): 64 pages

Number of figures: 1

Number of tables: 12

Corresponding author:

Manon Choinière, Ph.D.

CRCHUM – Hôtel-Dieu

Masson Pavilion

3850, St. Urbain Street, Room 8-211

Montreal (Quebec) Canada H2W 1T7

Telephone: 514-890-8000 Ext. 14082

Fax: 514-412-7027

Email: manon.choiniere@umontreal.ca

Summary

This systematic literature review provides relatively limited support to the hypothesis that healthy women have greater pain sensitivity than men in most experimental pain modalities.

ABSTRACT

The purpose of this systematic review was to summarize and critically appraise the results of 10 years of human laboratory research on pain and sex. An electronic search strategy was designed by a medical librarian and conducted in multiple databases. A total of 172 articles published between 1998 and 2008 were retrieved, analyzed and synthesized. The first set of results which is presented in this paper (122 articles) examined sex difference in the perception of laboratory-induced thermal, pressure, ischemic, muscle, electrical, chemical and visceral pain in healthy subjects. This review suggests that females (F) and males (M) have comparable thresholds for cold and ischemic pain while pressure pain thresholds are lower in F than M. There is strong evidence that F tolerate less thermal (heat, cold) and pressure pain than M but it is not the case for tolerance to ischemic pain which is comparable in both sexes. The majority of the studies which measured pain intensity and unpleasantness showed no sex difference in many pain modalities. In summary, 10 years of laboratory research have not been successful in producing a clear and consistent pattern of sex differences in human pain sensitivity even with the use of deep, tonic, long-lasting stimuli which are known to better mimic clinical pain. Whether laboratory studies in healthy subjects are the best paradigm to investigate sex differences in pain perception is open to question and should be discussed with a view to enhancing the clinical relevance of these experiments and developing new research avenues.

Keywords: Sex differences, pain sensitivity, experimental studies, healthy subjects, systematic review

Table of contents	Page
1. Introduction	40
2. Methods	41
3.2. Overview of the research systematic review design (Part-1 and Part-2).....	41
3.2. Part-1 of the systematic review: selection and evaluation of included studies.....	42
3. Results	44
3.1 Cold pain (CP).....	44
3.2 Heat pain (HP).....	45
3.3 Pressure pain (PP)	45
3.4 Ischemic pain (IP)	46
3.5 Muscle pain (MP)	46
3.6 Electrical pain (EP)	47
3.7 Chemical pain (ChP)	48
3.8 Visceral pain (VP).....	48
4. Discussion	49
5. Recommendations and directions for future research.....	50
6. Conclusion.....	51
Conflict of interest	52
Acknowledgements	52
Figure legend	53
References	54
Tables	68
Appendice A	104

1. Introduction

Various population-based studies suggest that women are more likely to experience a variety of chronic pain syndromes and tend to report more severe pain, at a higher frequency and in a greater number of body regions than men (Andersson *et al.*, 1993 ; Blyth *et al.*, 2001 ; Blyth, March et Cousins, 2003 ; Breivik *et al.*, 2006 ; Buskila *et al.*, 2000 ; Eriksen *et al.*, 2003 ; Fricker, 2003 ; Gureje *et al.*, 1998 ; Millar, 1996 ; Moulin *et al.*, 2002 ; Ohayon, 2005 ; Schopflocher *et al.*, 2003). Nevertheless, women were commonly excluded from preclinical and clinical studies because of their greater biological complexity (i.e., reproductive cycle). In 1990, the National Institutes of Health introduced a policy requiring that women be commonly part of medical and behavioural research. This resulted in growing interest from the scientific community and governmental organizations for more comprehensive research to explore sex differences and led to greater funding in the field.

Three important review papers (Berkley, 1997 ; Fillingim et Maixner, 1995 ; Unruh, 1996) paved the way for an entire series of studies on sex/gender variations in experimental and clinical pain perception. These authors concluded that women have significantly greater pain sensitivity than men but they also acknowledged that the observed differences are not always consistent, relatively minor and affected by numerous confounding variables. Using the data reported by Fillingim and Maixner (1995), Riley et al. (1998) conducted a meta-analysis and concluded that the lack of sex differences observed in many studies could be attributed to insufficient statistical power. They recommended that 41 subjects per group were necessary to provide adequate power to measure sex differences in heat, pressure, ischemic and electrical pain threshold and tolerance, assuming a large to moderate effect size.

A tremendous number of laboratory studies on sex differences in human pain perception were published between 1998 and 2008. What have we learned in these 10 years of research? Are there really differences between females (F) and males (M) in experimental pain responsiveness? Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in F and M healthy subjects? In the last 15 years, 28 review papers have investigated this issue (Aloisi, 2003 ; Aloisi et Bonifazi, 2006 ; Barsky, Peekna et Borus, 2001 ; Berkley, 1997 ; Berkley, Zalcman et Simon, 2006 ; Bernardes, Keogh et Lima, 2008 ; Bruehl, McCubbin et Harden, 1999 ; Craft, 2003 ; Craft, 2007 ; Craft, Mogil et Aloisi, 2004 ; Dao et LeResche, 2000 ; Fillingim, 2000 ; Fillingim, 2005 ; Fillingim *et al.*, 2009 ; Fillingim et Maixner, 1995 ; Fillingim et Ness, 2000 ; Holdcroft, 2007 ; Jones et Zachariae, 2002 ; Meana, 1998 ; Myers, Riley et Robinson, 2003 ; Nielsen, Staud et Price, 2009 ; Popescu *et al.*, 2010 ; Riley *et al.*, 1998 ; Riley *et al.*, 1999 ; Rollman *et al.*, 2004 ; Sherman et LeResche, 2006 ; Vallerand et Polomano, 2000 ; Wiesenfeld-Hallin, 2005). The selection criteria of the studies included in the above review papers are often not mentioned. Study weaknesses (e.g. lack of statistical power) are not always discussed. In other cases, most the emphasis is put on a single measure of a given outcome which is statistically significant while

all the others are not. All these factors may contribute to bias the conclusions of some of these review papers. Finally, very few of them adopted a systematic approach to review the literature (Clarke, 2000 ; Egger, Davey Smith et Altman, 2001) and they all focused on a single aspect of pain-related sex differences (Popescu *et al.*, 2010 ; Riley *et al.*, 1998 ; Riley *et al.*, 1999).

The objectives of the present systematic review were 2-fold: 1) to summarize and critically appraise the results of 10 years of research on sex/gender differences in response to experimentally-induced pain in healthy humans, employing high-quality methodology; and 2) to synthesize the literature on the role of various bio-psychosocial factors that may contribute to sex/gender differences in pain sensitivity. The results of this review are reported in 2 consecutive papers. The present paper (Part 1) is aimed *a priori* at testing the hypothesis that healthy F have greater pain sensitivity than M. The companion article (Part 2) (Racine *et al.*, submitted to Pain) provides the results of a review on factors that may influence sex -related pain perception.

2. Methods

2.1 Overview of the research systematic review design (Part-1 and Part-2)

This systematic review was conducted according to guidelines from the Centre for Reviews and Dissemination (Centre for et Dissemination, 2009) and the PRISMA Statement (Chou *et al.*, 2009). A computer-based strategy was designed and conducted with the assistance of an expert medical librarian (L.K.) to retrieve studies published from 1998 to 2008. Databases from across several disciplines were searched to cover the interdisciplinary nature of the topic, including those in biology, medicine, mental health, and nursing. The following databases were searched: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, BIOSIS and PsycINFO. Articles were retrieved with search terms combining sex/gender differences and experimental pain (see sample search strategy in Appendix A). The results were limited to English language and human adults. Searches were conducted separately in each database, and the records exported to citation software, after which duplicates were removed. Additional references were retrieved by snowball searching (scanning the reference lists of all relevant publications). To ensure comprehensive retrieval (Kloda, 2007), citation searches were conducted in important earlier review papers on the topic of sex/gender and pain (e.g. Fillingim *et al.* (2009)) and in 3 complementary databases using ISI Thomson's Web of Science, Elsevier's Scopus, and Google Scholar. Beginning with the review papers, these databases identify subsequent publications which cite these in their reference lists. Citation searches enable locating potentially relevant studies that may not have been retrieved by traditional subject searching.

All articles that examined sex/gender differences in experimental pain perception in healthy subjects were retrieved even if this was not the primary focus of the study, as long as the words sex, gender, women, men, females and males were mentioned in the publication title, abstract or subject headings. Electronic database searches yielded 2,510 records. An additional 195 studies were identified through supplemental strategies. After identifying and removing duplicate records, 2,218 unique records remained. They were screened by one of the reviewers (M.R.) to remove those that were irrelevant and retrieved incorrectly. At this stage, 239 potential studies remained for eligibility determination and inclusion. Three reviewers (M.R., M.C., Y.T-L.) independently assessed these articles for potential inclusion, and excluded 67 of them, leaving a total of 172 articles. Exclusion criteria were the following:

- Studies that focused only on paediatric or elderly populations,
- Studies on non-healthy subjects, such as patients with chronic pain, unless information was available for a control group of healthy participants.
- Studies on trials of drugs (e.g., morphine) or substances (e.g., nicotine, caffeine) with the exception of studies investigating the effects of gonadal hormones on pain perception (see companion article published in the next issue of *Pain* (Racine *et al.*, submitted to *Pain*))
- Studies where subjects were not actively submitted to an experimental pain task (e.g., video).
- Review papers, letters to the editor, commentaries, abstracts along with non-research publications, such as editorials and books.

Figure 1.1 provides details of the study retrieval, screening and eligibility process.

2.2 Part-1 of the systematic review: selection and evaluation of included studies

To make the present review as clear and parsimonious as possible and to protect us against type I over type II errors, additional selection criteria were employed and the following methodology was adopted to report the results:

- Non pharmacological studies that concerned induction or manipulation strategies (e.g., relaxation versus stress conditions) before inducing experimental pain were excluded unless data were available from a control group of healthy subjects.

- Studies that examined the role of bio-psychosocial variables in sex/gender-related differences in pain responses were included in the present paper if there was no significant interaction effect between the variable under study (e.g., anxiety) and sex/gender.
- When more than one instrument was deployed to assess pain intensity or unpleasantness, priority was given in the following order to the visual analogue scale (VAS), numerical rating scale (NRS), verbal rating scale (VRS) (Jensen et Karoly, 2001) and McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1975 ; Melzack, 1987), and only these results were reported.
- When more than one measure of pain intensity or unpleasantness was adopted and inconsistent results were obtained, priority was given in the following order to the mean/total, area under the curve (AUC), and peak/maximum, and only these results were reported.
- Whenever multiple body sites were tested or when varying experimental conditions (e.g., different temperatures, dosages or exercise conditions) were employed in a given study for a particular outcome measure (e.g. pain threshold), the results were reported accordingly in Tables identified with the letter “a” but were summarized in Tables identified with the letter “b” using an approach where the sex difference had to be present in more than 50% of the observations/conditions to be reported as such. For example, if the test stimulus in a given pain modality was applied to 3 different body sites to examine sex differences in pain threshold, the difference had to be significant in at least 2 of the 3 sites to be reported in Tables b under the modality “pain threshold”.

A total of 122 of the 172 articles met the above inclusion criteria, were analyzed and summarized. We did not use a meta-analytic methodology for various reasons. First, we felt that a systematic review approach was more appropriate given 1) the nature of the primary objective of our work—i.e. to systematically assemble, critically appraise and synthesize all relevant studies (Cook, Sackett et Spitzer, 1995), and 2) the broad scope of the topic we wished to cover (multiple pain modalities and various outcome measures). Other reasons why we were not able to perform a meta-analysis had to do with: 1) the significant heterogeneity of the study methods (e.g., different types of stimulus within a given pain modality, sites of application, intensity, duration of the noxious stimuli), and 2) the lack of sufficient or adequate information to enable calculation of effect sizes (e.g., standard deviations) and other measures required in a meta-analytic methodology, thereby reducing considerably the number of articles otherwise included in the review. Finally, a meta-analysis should ideally start with an unbiased systematic review as pointed out by Manchikanti *et al.* (2009). However,

the task associated with the systematic review of more than 120 articles divided by pain modalities and outcome measures and the use of techniques to assess heterogeneity and incorporate it into a weighting scheme is of such a magnitude that the addition of multiple meta-analyses on subgroups of studies was not feasible. As a result, the present review, although systematic and comprehensive, remains a narrative one with all the limitations it encompasses, including the absence of exact information about the potential influence of methodological variability on the detection of presence/absence of sex differences.

3. Results

Sex differences in experimental pain perception have been assessed with various types of stimuli that induced cold pain (CP), heat pain (HP), pressure pain (PP), ischemic pain (IP), muscle pain (MP), chemical pain (ChP), electrical pain (EP) and visceral pain (VP). Outcome measures (dependent variables) included pain threshold (PTh), pain tolerance (PTol), pain intensity (PInt) and pain unpleasantness (PUnp). PTh refers to the least experience of pain that can be identified by a subject while PTol is defined as the highest level of pain that a subject is ready to tolerate (International Association for the Study of, 2010). PInt and/or PUnp are assessed with valid and reliable instruments, such as a VAS, NRS, VRS (Jensen et Karoly, 2001 ; Price *et al.*, 1983) and/or MPQ (Melzack, 1975 ; Melzack, 1987).

3.1 Cold pain (CP)

A total of 32 studies that examined sex-related differences in CP perception were retrieved. The majority of them used the cold pressor task in which the subject was asked to immerse in cold water a part of his/her body (e.g., arm) for a period varying generally from 1 min up to maximum PTol. As shown in Tables 1a and 1b, no clear pattern of sex differences emerged across the various outcome measures except for PTol where 80% of the studies found that F tolerated significantly less pain than M. The results also showed that there was no difference in PTh between F and M, as reported in 77% of the experiments. A relatively good number of studies also failed to find a significant sex difference in PInt (60%) and PUnp (62%) ratings. The same pattern of results was observed for stimulation of longer duration (5 min or more). Harju *et al.* (2002) obtained results in an unexpected direction for PTh and PTol, but it is important to point out that their sample size was very small (8 F and 8 M per site tested). Furthermore, their results reached statistical significance for only one of the tested sites. Only 2 studies included a 3-week (Logan et Gedney, 2004) or a 9-month (Garofalo *et al.*, 2006) follow-up measure and neither of them reported a change over time in the pain responses of F and M.

3.2 Heat pain (HP)

Thirty-four studies that investigated HP to compare pain sensitivity in F and M were reviewed. The vast majority of them used a contact thermode while others employed a heat lamp, CO₂ laser or hot water bath (immersion of the upper limb in hot water). As depicted in Tables 2.2a and 2.2b, results regarding PTh and PInt did not show a consistently distinctive pattern. Nearly half of the studies revealed that F had significantly higher values than M while the other half did not observe any difference. Only 5 studies measured PUnp and 60% of them found that M and F had similar ratings. Interestingly, as with CP, around 80% of HP studies disclosed that F exhibited significantly lower PTol than M. The pattern of results appears to be similar regardless of the duration of noxious stimulation. If we exclude studies that were underpowered according to the criterion of Riley *et al.* (1998), the conclusions regarding PTh and PTol remain the same for this pain modality. As with CP, Garofalo *et al.* (2006) did not find any change in HP responses over time in F and M in their 3-week follow-up session.

3.3 Pressure pain (PP)

A total of 33 studies involving 36 experiments on PP were retrieved from the literature search. Of these, 31 experiments used a pressure algometer while the other 5 employed Semmes-Weinstein filaments. Testing was carried out on specific tender and non-tender points located at multiple body sites. It is important to mention that the primary purpose of several studies reported in Table 2.3a was to measure mechanisms, such as descending nociceptive inhibitory control (see companion article (Racine *et al.*, submitted to Pain)) or they were primarily aimed at measuring ChP sensitivity. In these cases, only baseline PP measures are reported. The results in Tables 2.3a and 2.3b demonstrate that in a great majority of studies, F reported lower PTol (86%) compared to their M counterparts but no sex difference emerged in terms PInt ratings (83%). Only 41% of the studies found a significant sex difference in PTh but if we consider only the studies (5/34) that had sufficient statistical power ($N \geq 41/\text{group}$) (Riley *et al.*, 1998), all of them found that F exhibited lower PTh than M irrespective of the body sites tested. These data are consistent with those of Chesterton *et al.* (2003) who used a different mode of PP stimulation (14 measures over a period of 60 min). Their results also showed that F had significantly lower PTh than M, and there was no interaction between sexes and time. In another study, Hastie *et al.* (2005) conducted a cluster analysis of pain sensitivity in 188 healthy participants who submitted to a series of pain tasks including PP. Their results revealed 4 distinct clusters, one of which was associated with PP insensitivity. The percentage of F (19%) was significantly lower in this cluster compared to M (81%). It is noteworthy that 4 out of 5 studies that deployed Semmes-Weinstein

filaments (as opposed to pressure algometer) failed to discern a significant sex difference in any of the outcome measures. Komiyama *et al.* (2005) were the only ones who found that F had lower PTh than M. These authors also reported that F rated their PInt as significantly less severe than M. Finally, only 1 study (Komiyama et De Laat, 2005) examined PP sensitivity changes over time. The PTh or PInt results obtained in the 3-week sessions revealed no significant interaction between sexes and time.

3.4 Ischemic pain (IP)

Tables 4a and 4b present the results from 6 studies that induced IP with a tourniquet procedure. All studies which measured PTh, PTol and PUnp ratings showed comparable results in F and M while only 1 out of 4 studies (25%) reported that F had higher PInt ratings than M. According to Riley *et al.* (1998), most of these studies were sufficiently powered to find significant sex differences on PTh and PTol. Taken together, the data do not support the hypothesis that F had greater sensitivity to IP than M. They are also consistent with the results of cluster analysis conducted by Hastie *et al.* (2005) where there was no significant difference in the percentage of F and M in the IP cluster.

3.5 Muscle pain (MP)

MP was induced experimentally by various types of procedures. Eleven of the 25 retrieved studies used muscle exercise, 6 injected glutamate, and 8 hypertonic saline. It should be mentioned that several MP studies also assessed the PP modality in their experimental procedure but these results are not discussed here (see companion article (Racine *et al.*, submitted to Pain)). As reported in Tables 2.5a and 2.5b, only one study measured PTh (Cook *et al.*, 1998) or PTol (Plesh *et al.*, 1998) and neither of them found a significant difference between sexes. A similar patterns of emerged in the three studies which assessed PUnp. The PInt results for exercise-induced MP revealed that 7 out of 11 studies (64%) failed to detect a difference between F and M while 2 observed that F reported greater PInt, and 2 others obtained results in the opposite direction. Dannecker *et al.* (2003) measured residual MP 48 hours later after the exercise session and found lower PInt ratings in F compared to M while no sex differences were observed for PTh. In a more recent study, Dannecker *et al.* (2008 ; 2003) did not replicate their findings regarding PInt whatever the F were evaluated at 24, 48 or 72 hours. The same was true for their PUnp. Karibe *et al.* (2003) used a tooth-clenching exercise to induce MP and their results showed that the initial PInt sex difference ($F > M$) did not persist at 1,6,24 hours post-chewing. For glutamate-induced MP, half of the studies (3/6) reported that F had higher PInt than M while the

other half did not. The results regarding MP induced by hypertonic saline injection are more consistent, with 88% of the studies observing no sex-related differences in PInt responses. In summary, no distinctive pattern between F and M emerged on any outcome measures in MP studies.

3.6 Electrical pain (EP)

Tables 2.6a display the results of 10 studies that assessed sex differences in EP sensitivity in various body parts after electrical stimulation. Of the 8 studies that measured electrical PTh, half of them observed a significant difference between F and M while the other half did not. However, it should be noted that, none of the studies which failed to find a significant difference had a sufficient number of participants to meet the statistically-powered criterion of Riley *et al.* (1998). The same is true for the 2 studies that examined PTol ($F = M$). PInt ratings of EP were assessed in 5 studies. Although 2 of them showed that F reported significantly more intense pain in comparison to M, the others did not. Four studies used EP stimulation to elicit the nociceptive flexion reflex (NFR or RIII reflex) in F and M (al'Absi *et al.*, 2005 ; France et Suchowiecki, 1999 ; Mylius *et al.*, 2005 ; Serrao *et al.*, 2004). The NFR is triggered by electrocutaneous stimulation of the sural nerve, giving rise to a withdrawal response from the biceps femoris muscle. The level of stimulation required to elicit the NFR is a measure of spinal nociceptive sensitivity and is viewed as an objective index of PTh in humans (Skljarevski et Ramadan, 2002). Two of these 4 studies (France et Suchowiecki, 1999 ; Mylius *et al.*, 2005) discerned that F required significantly lower intensities of electrical stimulation than M to elicit the NFR. al'Asbi *et al.* (2005) used the MPQ to measure NFR PInt and found significantly higher ratings in F compared to M subjects. Mylius *et al.* (2005) obtained results in the opposite direction, i.e., F reported significantly lower VAS ratings of PInt and PUnp. However, these sex differences disappeared when the PTh values of NFR were controlled statistically. One study (Peddireddy *et al.*, 2005) used EP to elicit the nociceptive specific blink reflex (NBR) which is a trigeminofacial brainstem reflex that is triggered by electrical stimulation of the supraorbital nerve. It is a non-invasive and reliable electrophysiological technique to measure the nociceptive transmission state of the trigeminal system in humans (Ellrich, 2002 ; Katsarava *et al.*, 2002 ; Romaniello *et al.*, 2002). The authors found that F needed significantly lower electrical stimulation than M to trigger the NBR but they did not differ in terms of perceived PInt. In summary, the present set of studies does not provide sufficient evidence to conclude that F have greater sensitivity to EP than M. No clear pattern of sex differences emerged either with the NFR or BR.

3.7 Chemical pain (ChP)

Topical application or intradermal (i.d.) injection of capsaicin is a well-known human model of ChP. Capsaicin, the main ingredient of chilli pepper, is a chemical irritant that activates the transient receptor potential ion channel vanilloid type 1 and thereby induces pain by stimulating unmyelinated polymodal C-fiber afferents (Caterina *et al.*, 1997 ; Simone, Baumann et LaMotte, 1989). We retrieved a total of 3 studies that used capsaicin to induce ChP. Frot *et al.* (2004) reported that F (N=10) rated their pain as more intense and unpleasant than M (N=10) after topical application of this product but these differences disappeared after removal of the cream. Jensen and Peterson (2006) used a heat/capsaicin sensitization model and observed comparable PInt ratings in both sexes (F = 44, M = 41). Gazerani *et al.* (2007) failed to replicate their own findings in 2 experiments (F = 14, M = 14) they conducted with the same i.d. dose of capsaicin: the first experiment revealed a significant sex difference while the second did not. Lundström *et al.* (2005) used an olfactometer to administer painful chemical intranasal trigeminal stimuli in healthy human subjects and examined sex-related hemispheric differences in event-related potentials (see companion article (Racine *et al.*, submitted to Pain)). When the subjects were asked to rate the intensity of their pain, no significant differences emerged between F (N = 16) and M (N = 12). In summary, there is no clear evidence to support the view that F experience more intense experimental ChP than M.

3.8 Visceral pain (VP)

The clinical literature suggests that a higher proportion of F than M develop chronic VP disorders (Holdcroft et Berkley, 2006 ; Ter, 2000). The reasons for this F predominance are not well understood. However, there is evidence supporting F and M differences in some basic gastrointestinal functions (Hutson, Roehrkasse et Wald, 1989). Only 2 studies (Hobson *et al.*, 2005 ; Pedersen *et al.*, 2004) met the eligibility criteria for inclusion in the present review. Several studies measured visceral or rectal distension, but their stimuli were not described as painful (only unpleasant) so they are not reviewed here. Hobson *et al.* (2005) conducted an investigation into cortical activation after painful oesophagus electrical stimulation on 8 F and 8 M subjects (see also companion article (Racine *et al.*, submitted to Pain)) and did not find a sex difference in terms of PTh or PInt. Pedersen *et al.* (2004) experimentally induced PP, CP and HP in the lower part of the oesophagus. Their results showed that F (N = 11) and M (N = 11) had similar thermal PTh and PInt ratings. This was also true for pressure PInt.

4. Discussion

To our knowledge, the present paper is the first to provide a review of the experimental pain literature on sex differences in the perception of various kinds of noxious stimulation in healthy humans, using a systematic and thorough methodology to identify relevant studies and critically examine their results. This review revealed that 10 years of laboratory research have not been successful in producing a clear and consistent pattern of sex differences in human pain sensitivity even with the use of deep, tonic, long-lasting stimuli which are known to better mimic clinical pain (Rainville *et al.*, 1992 ; Sherman et LeResche, 2006). The retrieved studies suggest that F and M have comparable detection threshold for CP and IP while PP thresholds are lower in F than M. There is strong scientific evidence that F tolerate less pressure and thermal pain (cold and heat) than their M counterparts but it is not the case for tolerance to IP which is comparable in both sexes. The majority of the studies which measured PInt and PUnp show no sex differences in many pain modalities. The presence/absence of sex differences in response to experimental pain seems to vary as a function of the pain modalities being tested and the outcome measures being examined, which argues against the concept of greater generalized pain sensitivity in F subjects in a laboratory setting (Greenspan *et al.*, 2007 ; Hastie *et al.*, 2005).

Our observations seem to contradict the main conclusions of previous review papers that women have greater pain responsiveness than men for most pain modalities in the laboratory setting (Fillingim *et al.*, 2009 ; Fillingim et Maixner, 1995 ; Mogil, 2006). One reason that could explain this discrepancy might be the conservative criteria we employed to select studies and analyse their findings while taking their number and weaknesses (e.g., statistical power) into account when the results are reported and discussed. Another reason for our divergent conclusions is that we tried to avoid emphasizing a single a single measure of a given outcome that was statistically significant while all others were not – to reduce bias in the conclusions (Cochrane Bias Methods, 2009).

In their meta-analysis, Riley *et al.* (1998) argued that the lack of sex differences in laboratory pain responses could be attributed to insufficient statistical power in the majority of studies. Our results regarding PTh and PTol for PP, IP and EP are consistent with those reported by Riley *et al.* (1998) while our conclusions on HP remain the same, even if we exclude underpowered studies. Additional meta-analyses are needed to estimate the required sample size for other pain modalities.

Like any other review articles, this one has its limitations. A first one is that potentially relevant articles could have been excluded if they reported on sex differences in pain perception but did not include the terms “pain”, “sex”, “gender”, “males”, “men”, “females” and “women” in their publication

publication title, abstract or subject headings. However, the present systematic review included more studies than any previously-published papers even if it used explicit criteria for study inclusion and exclusion, often missed from several past narrative reviews. As a result, the present paper provides a comparatively more comprehensive review of the literature, thereby adding a useful informative resource in this field of research. It is noteworthy that our literature search was limited to the English language leading to a possible bias against publications in other languages and thereby, restraining the generalizability of conclusions to different cultural groups. To try to minimize this effect, we accessed the EMBASE database which indexes English language publications from Europe and Asia. It is our belief that incorporating EMBASE in our systematic search retrieved numerous studies never before included in reviews of the literature on sex differences in pain, and this should be viewed as a strength.

5. Recommendations and directions for future research

Despite the limitations of the present systematic literature review, our results have several important implications. These are summarized in the following recommendations and suggestions for future research in the field.

5.1. Laboratory studies on sex-related differences in pain sensitivity should be performed on healthy volunteers of various ages and particularly on participants with painful pathologies. It is well known that the vast majority of laboratory studies in the field are conducted with convenience samples of healthy university students of young age who are far from being representative of the general population. Nevertheless, the most recent studies continue to use this type of sample, and one can wonder why healthy subjects of different age groups, who will also differ on various socio-demographic variables, are not often included. Understanding sex differences across lifespan is certainly a relevant and interesting research avenue. Moreover, as stated in the most recent critical review by Fillingim *et al.* (2009), laboratory research regarding sex and pain has had limited clinical impact. Future experimental studies should aim at enhancing clinical relevance and perhaps focus more on populations that suffer from different types of chronic pain, instead of healthy subjects, since it is well known that women are at greater risk of chronic pain. Conducting laboratory investigations in this population could not only help in guiding clinicians for tailoring pain interventions according to sex but they could also provide a better understanding of the factors/mechanisms that contribute differences in the way women and men experience pain. However, research in this field poses several ethical and methodological challenges. For example, many patients with chronic pain use more than one type of analgesic medication and it is often difficult for not saying impossible ethically to impose a wash-out period prior to study entry. Wide variations in the origin and duration of the pain, its impact

on various aspects of daily living (e.g. work, psychological well-being), hormonal status and presence/absence of co-morbidities are only some of the few factors that must be considered in the selection criteria for such type of studies which often require very large sample sizes along with sophisticated statistical analyses to account for sample heterogeneity.

5. 2. *Primary and secondary outcomes should be defined beforehand.* It is not rare to see researchers in this field use multiple pain modalities (CP, HP, IP, PP) with numerous outcomes (PTh, PTol, PInt and PUnp) which are themselves assessed in different body sites with various tools (VAS, NRS, MPQ) and analyzed with different statistics (e.g., PInt mean, total, AUC, peak/maximum). We should avoid describing F and M as being different in terms of their pain responsiveness if only 1 or 2 of these measures reach the level of statistical significance. We need to be more cautious with study designs, particularly regarding the choice of the primary and secondary outcomes.

5.3. *Sample size should be estimated as a function of the primary outcome and an effect size of clinical significance.* In their meta-analysis, Riley *et al.* (1998) estimated that 41 subjects per group are necessary to provide adequate power $(0.70)^2$ to test for sex differences in PTh and/or PTol when using HP, PP, IP and/or EP modalities. We retrieved 63 laboratory studies between 1998 and 2008 that had such an experimental design. Only 22% of them met the required sample size. Considering the large inter-individual variability in experimental pain responses (Fillingim, 2005), sample size must be rigorously calculated by taking into account the primary outcome and expected effect size, which should, of course, be of clinical significance (Hulley *et al.*, 2007). Accordingly, authors should always report power estimates and the effect size of the main outcome measures.

5.4 *Standardized and more uniform testing procedures need to be adopted.* It is often difficult to draw clear conclusions from a set of studies because of the large heterogeneity in the methods used to assess a given pain modality (e.g., different types of stimulus within a given pain modality, sites of application, intensity, duration, etc.). Considering that methodological variability may potentially influence findings about sex differences in pain perception, all efforts should be made to standardize and uniform the testing procedures across research laboratories.

6. Conclusion

A plethora of laboratory studies on healthy women and men were conducted between 1998 and 2008 to assess sex-related differences in pain perception, but no consistent conclusion could be drawn.

²Many statisticians could argue that a power value of 0.70 is much too low, and rather recommend a value of at least 0.80 Hulley, Cummings, Browner, Grady et Newman, *Designing Clinical Research*

Presently, could we state that this field of research is somewhat stagnant? It seems that we are beyond describing and exploring sex differences in pain sensitivity and are late in elucidating the mechanisms that explain these differences in clinical pain states. It is legitimate to question ourselves about the relevance of pursuing this type of studies. Are there other avenues to explore? How can we refine our experimental models to ensure a greater likelihood of translating the findings to the clinic? To optimize the approach and gathering useful information, would it be more relevant to pursue laboratory investigations of sex differences in participants with painful pathologies? Innovative experimental protocols with healthy subjects could still be relevant but need to take into account the above recommendations with regard to methodological issues. In summary, whether laboratory studies in healthy subjects are the best paradigm to investigate sex differences in pain perception is open to question and should be discussed with a view to enhancing the clinical relevance of these experiments and developing new research avenues.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

Acknowledgements

Mélanie Racine was a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Strategic Training Fellow in Pain: Molecules to Community (PM2C). This work was supported by grants from the Foundation of the Montreal Heart Institute and the Foundation of the CRCHUM to Dr. Manon Choinière. The authors thank Miss Maryse Ménard for her help in the preparation of this manuscript and to Mrs Suzanne Boderleau for having put together the table and prepared the list of references. Thanks are also due to Mr. Ovid M. Da Silva for manuscript review and editing.

Appendix A. Supplementary Table

A Supplementary Table associated with this article can be found in the online version.

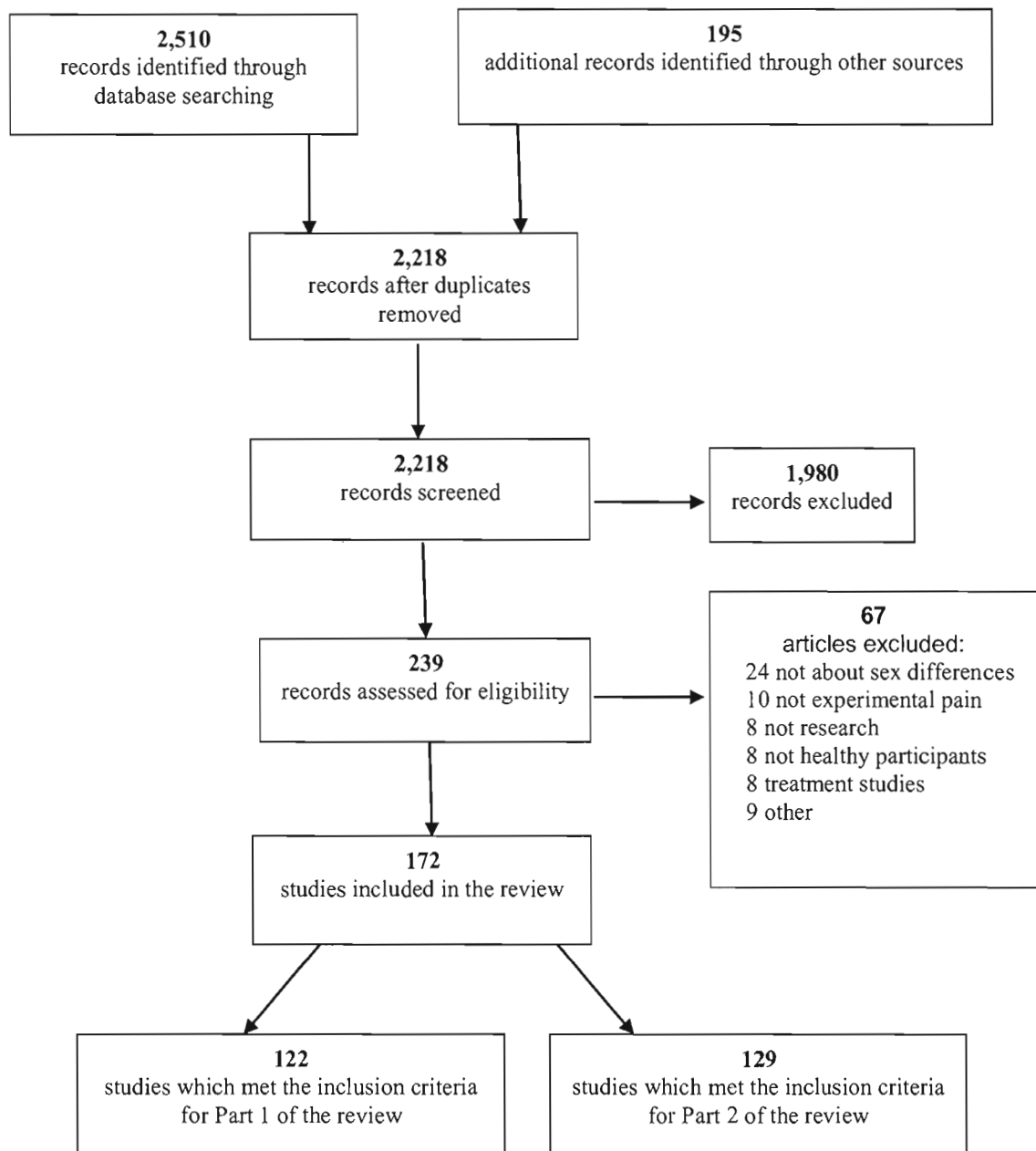


Figure 2.1: Flow diagram of the study selection and eligibility process.

REFERENCE LIST

- al'Absi, M., C. R. France, C. Ring, J. France, A. Harju, D. McIntyre et L. E. Wittmers. 2005. «Nociception and baroreceptor stimulation in hypertension-prone men and women». *Psychophysiology*. vol. 42, no 1, p. 83-91.
- al'Absi, M., et K. L. Petersen. 2003. «Blood pressure but not cortisol mediates stress effects on subsequent pain perception in healthy men and women». *Pain*. vol. 106, no 3, p. 285-295.
- al'Absi, M., K. L. Petersen et L. E. Wittmers. 2002. «Adrenocortical and hemodynamic predictors of pain perception in men and women». *Pain*. vol. 96, no 1-2, p. 197-204.
- Aloisi, A. M. 2003. «Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity». *Clin.J.Pain*. vol. 19, no 3, p. 168-174.
- Aloisi, A. M., et M. Bonifazi. 2006. «Sex hormones, central nervous system and pain». *Horm.Behav.* vol. 50, no 1, p. 1-7.
- Alon, G., G. Kantor et G. V. Smith. 1999. «Peripheral nerve excitation and plantar flexion force elicited by electrical stimulation in males and females including commentary by Snyder-Mackler L with author response». *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. vol. 29, no 4, p. 208-217.
- Alstergren, P., et J. Forstrom. 2003. «Acute oral pain intensity and pain threshold assessed by intensity matching to pain induced by electrical stimuli». *Journal of Orofacial Pain*. vol. 17, no 2, p. 151-159.
- Andersson, H. I., G. Ejlertsson, I. Leden et C. Rosenberg. 1993. «Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization». *Clin.J.Pain*. vol. 9, no 3, p. 174-182.
- Arendt-Nielsen, L., K. A. Sluka et H. L. Nie. 2008. «Experimental muscle pain impairs descending inhibition». *Pain*. vol. 140, no 3, p. 465-471.
- Ayesh, E. E., T. S. Jensen et P. Svensson. 2007. «Somatosensory function following painful repetitive electrical stimulation of the human temporomandibular joint and skin». *Exp.Brain Res.* vol. 179, no 3, p. 415-425.
- Barsky, A. J., H. M. Peekna et J. F. Borus. 2001. «Somatic symptom reporting in women and men». *J.Gen.Intern.Med.* vol. 16, no 4, p. 266-275.

- Bek, N., F. Uygur, B. Bayar et K. Armutlu. 2002. «Analysis of age and gender related differences in pressure pain threshold and pressure pain tolerance levels». *Pain Clinic*. vol. 14, no 4, p. 309-314.
- Berkley, K. J. 1997. «Sex differences in pain». *Behav.Brain Sci*. vol. 20, no 3, p. 371-380.
- Berkley, K. J., S. S. Zalcman et V. R. Simon. 2006. «Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*. vol. 291, no 2, p. R241-R244.
- Bernardes, S. F., E. Keogh et M. L. Lima. 2008. «Bridging the gap between pain and gender research: a selective literature review». *Eur.J.Pain*. vol. 12, no 4, p. 427-440.
- Blyth, F. M., L. M. March, A. J. Brnabic, L. R. Jorm, M. Williamson et M. J. Cousins. 2001. «Chronic pain in Australia: a prevalence study». *Pain*. vol. 89, no 2-3, p. 127-134.
- Blyth, F. M., L. M. March et M. J. Cousins. 2003. «Chronic pain-related disability and use of analgesia and health services in a Sydney community». *Medical Journal of Australia*. vol. 179, no 2, p. 84-87.
- Breivik, H., B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen et D. Gallacher. 2006. «Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment». *Eur.J.Pain*. vol. 10, no 4, p. 287-333.
- Bruehl, S., J. A. McCubbin et R. N. Harden. 1999. «Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain». *Neurosci.Biobehav.Rev*. vol. 23, no 6, p. 877-890.
- Buskila, D., G. Abramov, A. Biton et L. Neumann. 2000. «The prevalence of pain complaints in a general population in Israel and its implications for utilization of health services». *Journal of Rheumatology*. vol. 27, no 6, p. 1521-1525.
- Cairns, B. E., J. W. Hu, L. Arendt-Nielsen, B. J. Sessle et P. Svensson. 2001. «Sex-related differences in human pain and rat afferent discharge evoked by injection of glutamate into the masseter muscle». *J Neurophysiol*. vol. 86, no 2, p. 782-791.
- Cairns, B. E., K. Wang, J. W. Hu, B. J. Sessle, L. Arendt-Nielsen et P. Svensson. 2003. «The effect of glutamate-evoked masseter muscle pain on the human jaw-stretch reflex differs in men and women». *Journal of Orofacial Pain*. vol. 17, no 4, p. 317-325.
- Campbell, T. S., J. W. Hughes, S. S. Girdler, W. Maixner et A. Sherwood. 2004. «Relationship of ethnicity, gender, and ambulatory blood pressure to pain sensitivity: effects of individualized pain rating scales». *Journal of Pain*. vol. 5, no 3, p. 183-191.
- Caterina, M. J., M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine et D. Julius. 1997. «The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway». *Nature*. vol. 389, no 6653, p. 816-824.
- Centre for, Reviews, et Dissemination. 2009. *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare*. York: University of York.

- Chao, C. C., S. T. Hsieh, M. J. Chiu, M. T. Tseng et Y. C. Chang. 2007. «Effects of aging on contact heat-evoked potentials: the physiological assessment of thermal perception». *Muscle & Nerve*. vol. 36, no 1, p. 30-38.
- Chapman, C. R., S. Oka, D. H. Bradshaw, R. C. Jacobson et G. W. Donaldson. 1999. «Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report». *Psychophysiology*. vol. 36, no 1, p. 44-52.
- Chesterton, L. S., P. Barlas, N. E. Foster, G. D. Baxter et C. C. Wright. 2003. «Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans». *Pain*. vol. 101, no 3, p. 259-266.
- Chou, R., S. Norris, S. Carson et B. K. S. Chan (2009). Drug class review on drugs for neuropathic pain. Oregon, Oregon Health & Science University.
- Chung, J. W. Y., T. K. S. Wong et C. W. C. Clark. 2004. «Gender differences in pain responses to calibrated noxious heat stimuli: a sensory decision theory analysis». *The Pain Clinic*. vol. 16, no 2, p. 131-137.
- Clarke, M. 2000. «The QUORUM statement». *Lancet*. vol. 355, no 9205, p. 756-757.
- Cochrane Bias Methods, Group. 2009. «Types of Bias».
- Cook, D. B., P. J. O'Connor, S. E. Oliver et Y. Lee. 1998. «Sex differences in naturally occurring leg muscle pain and exertion during maximal cycle ergometry». *Int.J.Neurosci*. vol. 95, no 3-4, p. 183-202.
- Cook, D. J., D. L. Sackett et W. O. Spitzer. 1995. «Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis». *J Clin Epidemiol*. vol. 48, no 1, p. 167-171.
- Craft, R. M. 2007. «Modulation of pain by estrogens». *Pain*. vol. 132 Suppl 1, p. S3-S12.
- Craft, R. M. 2003. «Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia». *Life Sci*. vol. 72, no 24, p. 2675-2688.
- Craft, R. M., J. S. Mogil et A. M. Aloisi. 2004. «Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones». *Eur.J.Pain*. vol. 8, no 5, p. 397-411.
- Dannecker, E. A., H. A. Hausenblas, T. W. Kaminski et M. E. Robinson. 2005. «Sex differences in delayed onset muscle pain». *Clin.J Pain*. vol. 21, no 2, p. 120-126.
- Dannecker, E. A., V. Knoll et M. E. Robinson. 2008. «Sex differences in muscle pain: self-care behaviors and effects on daily activities». *Journal of Pain*. vol. 9, no 3, p. 200-209.
- Dannecker, E. A., K. F. Koltyn, J. L. Riley, III et M. E. Robinson. 2003. «Sex differences in delayed onset muscle soreness». *J Sports Med.Phys.Fitness*. vol. 43, no 1, p. 78-84.
- Dao, T. T., et L. LeResche. 2000. «Gender differences in pain». *J.Orofac.Pain*. vol. 14, no 3, p. 169-184.

- Defrin, R., A. Benstein-Sheraizin, A. Bezalel, O. Mantzur et L. Arendt-Nielsen. 2008. «The spatial characteristics of the painful thermal grill illusion». *Pain*. vol. 138, no 3, p. 577-586.
- Derbyshire, S. W., T. E. Nichols, L. Firestone, D. W. Townsend et A. K. Jones. 2002. «Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation». *J.Pain*. vol. 3, no 5, p. 401-411.
- Dixon, K. E., B. E. Thorn et L. C. Ward. 2004. «An evaluation of sex differences in psychological and physiological responses to experimentally-induced pain: a path analytic description». *Pain*. vol. 112, no 1-2, p. 188-196.
- Edwards, R. R., J. A. Haythornthwaite, M. J. Sullivan et R. B. Fillingim. 2004. «Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain». *Pain*. vol. 111, no 3, p. 335-341.
- Egger, M., D. G. Davey Smith et D. G. Altman. 2001. *Systematic Reviews in Health Care: Meta Analysis in Context*. London: BMJ Books.
- Elrich, J. 2002. «Trigeminal nociceptive reflexes». *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. vol. 17 Suppl 2, p. S41-44.
- Eriksen, J., M. K. Jensen, P. Sjogren, O. Ekholm et N. K. Rasmussen. 2003. «Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark». *Pain*. vol. 106, no 3, p. 221-228.
- Essick, G., S. Guest, E. Martinez, C. Chen et F. McGlone. 2004. «Site-dependent and subject-related variations in perioral thermal sensitivity». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 21, no 3-4, p. 159-175.
- Falla, D., L. Arendt-Nielsen et D. Farina. 2008. «Gender-specific adaptations of upper trapezius muscle activity to acute nociceptive stimulation». *Pain*. vol. 138, no 1, p. 217-225.
- Fillingim, R. B. 2005. «Individual differences in pain responses». *Curr.Rheumatol.Rep.* vol. 7, no 5, p. 342-347.
- Fillingim, R. B. 2000. «Sex, gender, and pain: women and men really are different». *Curr.Rev.Pain*. vol. 4, no 1, p. 24-30.
- Fillingim, R. B., R. R. Edwards et T. Powell. 1999. «The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses». *Pain*. vol. 83, no 3, p. 419-425.
- Fillingim, R. B., L. Kaplan, R. Staud, T. J. Ness, T. L. Glover, C. M. Campbell, J. S. Mogil et M. R. Wallace. 2005. «The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans». *J.Pain*. vol. 6, no 3, p. 159-167.
- Fillingim, R. B., C. D. King, M. C. Ribeiro-Dasilva, B. Rahim-Williams et J. L. Riley, III. 2009. «Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings». *J.Pain*. vol. 10, no 5, p. 447-485.
- Fillingim, R. B., V. Maddux et J. A. Shackelford. 1999. «Sex differences in heat pain thresholds as a function of assessment method and rate of rise». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 16, no 1, p. 57-62.

- Fillingim, R. B., et W. Maixner. 1995. «Gender differences in the responses to noxious stimuli». *Pain Forum*. vol. 4 no 4, p. 209-221.
- Fillingim, R. B., W. Maixner, S. Kincaid et S. Silva. 1998. «Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain». *Pain*. vol. 75, no 1, p. 121-127.
- Fillingim, R. B., et T. J. Ness. 2000. «Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses». *Neurosci.Biobehav.Rev.* vol. 24, no 4, p. 485-501.
- Fillingim, R. B., et R. R. Edwards. 2005. «Is self-reported childhood abuse history associated with pain perception among healthy young women and men?». *Clin.J Pain*. vol. 21, no 5, p. 387-397.
- France, C. R., et S. Suchowiecki. 1999. «A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women». *Pain*. vol. 81, no 1-2, p. 77-84.
- Fredriksson, L., P. Alstergren et S. Kopp. 2000. «Absolute and relative facial pressure-pain thresholds in healthy individuals». *Journal of Orofacial Pain*. vol. 14, no 2, p. 98-104.
- Fricker, J. 2003. «Pain in Europe». Mundipharma International Ltd
- Frot, M., J. S. Feine et M. C. Bushnell. 2004. «Sex differences in pain perception and anxiety. A psychophysical study with topical capsaicin». *Pain*. vol. 108, no 3, p. 230-236.
- Garcia, E., D. Godoy-Izquierdo, J. F. Godoy, M. Perez et I. Lopez-Chicheri. 2007. «Gender differences in pressure pain threshold in a repeated measures assessment». *Psychol.Health Med.* vol. 12, no 5, p. 567-579.
- Garofalo, J. P., C. Lawler, R. Robinson, M. Morgan et T. Kenworthy-Heinige. 2006. «The role of mood states underlying sex differences in the perception and tolerance of pain». *Pain Pract.* vol. 6, no 3, p. 186-196.
- Gazerani, P., K. Wang, B. E. Cairns, P. Svensson et L. Arendt-Nielsen. 2006. «Effects of subcutaneous administration of glutamate on pain, sensitization and vasomotor responses in healthy men and women». *Pain*. vol. 124, no 3, p. 338-348.
- Gazerani, P.; Andersen, O. K.; Arendt-Nielsen, L. 2007. «Site-specific, dose-dependent, and sex-related responses to the experimental pain model induced by intradermal injection of capsaicin to the foreheads and forearms of healthy humans». *Journal of Orofacial Pain*. vol. 21, no 4, p. 289-302.
- Ge, H. Y., P. Madeleine et L. Arendt-Nielsen. 2004. «Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain». *Pain*. vol. 110, no 1-2, p. 72-78. Ge, H. Y., P. Madeleine, B. E. Cairns et L. Arendt-Nielsen. 2006. «Hypoalgesia in the referred pain areas after bilateral injections of hypertonic saline into the trapezius muscles of men and women: a potential experimental model of gender-specific differences». *Clin.J Pain*. vol. 22, no 1, p. 37-44.
- Ge, H. Y.; Madeleine, P.; Arendt-Nielsen, L. 2005. «Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle». *Pain*. vol. 113, no 1-2, p. 134-140.

- Ge, Hong You, Lars Arendt-Nielsen, Dario Farina et Pascal Madeleine. 2005. «Gender-specific differences in electromyographic changes and perceived pain induced by experimental muscle pain during sustained contractions of the upper trapezius muscle». *Muscle & Nerve*. vol. 32, no 6, p. 726-733.
- Goddard, G., H. Karibe et C. McNeill. 2004. «Reproducibility of visual analog scale (VAS) pain scores to mechanical pressure». *Cranio*. vol. 22, no 3, p. 250-256.
- Greenspan, J. D., R. M. Craft, L. LeResche, L. Arendt-Nielsen, K. J. Berkley, R. B. Fillingim, M. S. Gold, A. Holdcroft, S. Lautenbacher, E. A. Mayer, J. S. Mogil, A. Z. Murphy et R. J. Traub. 2007. «Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report». *Pain*. vol. 132 Suppl 1, p. S26-S45.
- Gureje, O., M. Von Korff, G. E. Simon et R. Gater. 1998. «Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care». *JAMA*. vol. 280, no 2, p. 147-151.
- Harju, E. L. 2002. «Cold and warmth perception mapped for age, gender, and body area». *Somatosensory and Motor Research*. vol. 19, no 1, p. 61-75.
- Hastie, B. A., J. L. Riley, III, M. E. Robinson, T. Glover, C. M. Campbell, R. Staud et R. B. Fillingim. 2005. «Cluster analysis of multiple experimental pain modalities». *Pain*. vol. 116, no 3, p. 227-237.
- Helfer, S. G., et J. A. McCubbin. 2001. «Does gender affect the relation between blood pressure and pain sensitivity?». *International Journal of Behavioral Medicine*. vol. 8 no 3, p. 220-229.
- Hellstrom, B., et U. Lundberg. 2000. «Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men». *Integrative Physiological and Behavioral Science*. vol. 35, no 2, p. 132-141.
- Henderson, L. A., S. C. Gandevia et V. G. Macefield. 2008. «Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data». *Neuroimage*. vol. 39, no 4, p. 1867-1876.
- Henriksen, M., R. Christensen, T. Alkjaer, H. Lund, E. B. Simonsen et H. Bliddal. 2008. «Influence of pain and gender on impact loading during walking: a randomised trial». *Clinical Biomechanics*. vol. 23, no 2, p. 221-230.
- Hentschel, Uwe. 1999. «Emotional stability and facial activity as predictors for pain tolerance». *Perceptual and Motor Skills*. vol. 89, no (3 Pt 1), p. 783-790.
- Hirsh, A. T., S. Z. George, J. E. Bialosky et M. E. Robinson. 2008. «Fear of pain, pain catastrophizing, and acute pain perception: relative prediction and timing of assessment». *J.Pain*. vol. 9, no 9, p. 806-812.
- Hobson, A. R., P. L. Furlong, S. F. Worthen, A. Hillebrand, G. R. Barnes, K. D. Singh et Q. Aziz. 2005. «Real-time imaging of human cortical activity evoked by painful esophageal stimulation». *Gastroenterology*. vol. 128, no 3, p. 610-619.

- Hoeger Bement, M. K., J. Dicapo, R. Rasiarinos et S. K. Hunter. 2008. «Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults». *Medicine & Science in Sports & Exercise*. vol. 40, no 11, p. 1880-1889.
- Holdcroft, A. 2007. «Integrating the dimensions of sex and gender into basic life sciences research: methodologic and ethical issues». *Gend Med*. vol. 4 Suppl B, p. S64-74.
- Holdcroft, A., et K. J. Berkley. 2006. «Sex and gender differences in pain and its relief». In *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, S. B. McMahon et M. Koltzenburg, p. 1181-1197. London, UK: Elsevier Churchill Livingstone.
- Hulley, S. B., S. R. Cummings, W. S. Browner, D. G. Grady et T. B. Newman. 2007. *Designing Clinical Research*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hutson, W. R., R. L. Roehrkasse et A. Wald. 1989. «Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility». *Gastroenterology*. vol. 96, no 1, p. 11-17.
- International Association for the Study of Pain. 2010. «IASP Pain Terminology».
- Isselee, H., A. De Laat, K. Bogaerts et R. Lysens. 1998. «Short-term reproducibility of pressure pain thresholds in masticatory muscles measured with a new algometer». *Journal of Orofacial Pain*. vol. 12, no 3, p. 203-209.
- Jensen, M. P., et P. Karoly. 2001. «Self-report scales and procedures for assessing pain in adults». In *Handbook of pain assessment*, D. C. Turk et R. Melzack, p. 15-34. New York: Guilford Press.
- Jensen, M. T., et K. L. Petersen. 2006. «Gender differences in pain and secondary hyperalgesia after heat/capsaicin sensitization in healthy volunteers». *Journal of Pain*. vol. 7, no 3, p. 211-217.
- Jones, A., et R. Zachariae. 2002. «Gender, anxiety, and experimental pain sensitivity: an overview». *J Am Med. Womens Assoc*. vol. 57, no 2, p. 91-94.
- Jones, A., R. Zachariae et L. Arendt-Nielsen. 2003. «Dispositional anxiety and the experience of pain: gender-specific effects». *Eur.J Pain*. vol. 7, no 5, p. 387-395.
- Jones, A.; Zachariae, R. 2004. «Investigation of the interactive effects of gender and psychological factors on pain response». *Br.J Health Psychol*. vol. 9, no Pt 3, p. 405-418.
- Karibe, H., G. Goddard et R. W. Gear. 2003. «Sex differences in masticatory muscle pain after chewing». *J Dent.Res*. vol. 82, no 2, p. 112-116.
- Katsarava, Z., J. Ellrich, H. C. Diener et H. Kaube. 2002. «Optimized stimulation and recording parameters of human 'nociception specific' blink reflex recordings». *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. vol. 113, no 12, p. 1932-1936.
- Keogh, E., C. Mounce et M. Brosnan. 2007. «Can a sexually dimorphic index of prenatal hormonal exposure be used to examine cold pressor pain perception in men and women?». *Eur.J.Pain*. vol. 11, no 2, p. 231-236.

- Kim, H., J. K. Neubert, J. S. Rowan, J. S. Brahim, M. J. Iadarola et R. A. Dionne. 2004. «Comparison of experimental and acute clinical pain responses in humans as pain phenotypes». *Journal of Pain*. vol. 5, no 7, p. 377-384.
- Kim, H., J. K. Neubert, A. San Miguel, K. Xu, R. K. Krishnaraju, M. J. Iadarola, D. Goldman et R. A. Dionne. 2004. «Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament». *Pain*. vol. 109, no 3, p. 488-496.
- Kloda, L. A. 2007. «Use Google Scholar, Scopus and Web of Science for comprehensive citation tracking». *Evidence-Based Library and Information Practice*. vol. 2, no 3, p. 87-90.
- Koltyn, K. F., B. C. Focht, J. M. Ancker et J. Pasley. 1999. «Experimentally induced pain perception in men and women in the morning and evening». *Int.J Neurosci*. vol. 98, no 1-2, p. 1-11.
- Koltyn, K. F., M. R. Trine, A. J. Stegner et D. A. Tobar. 2001. «Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women». *Medicine & Science in Sports & Exercise*. vol. 33, no 2, p. 282-290.
- Komiyama, O., et A. De Laat. 2005. «Tactile and pain thresholds in the intra- and extra-oral regions of symptom-free subjects». *Pain*. vol. 115, no 3, p. 308-315.
- Komiyama, O., R. H. Gracely, M. Kawara et A. D. Laat. 2008. «Intraoral measurement of tactile and filament-prick pain threshold using shortened Semmes-Weinstein monofilaments». *Clinical Journal of Pain*. vol. 24, no 1, p. 16-21.
- Komiyama, O., M. Kawara et A. De Laat. 2007. «Ethnic differences regarding tactile and pain thresholds in the trigeminal region». *J.Pain*. vol. 8, no 4, p. 363-369.
- Komiyama, O., K. Wang, P. Svensson, L. Arendt-Nielsen et A. De Laat. 2005. «Gender difference in masseteric exteroceptive suppression period and pain perception». *Clin.Neuropsychiol*. vol. 116, no 11, p. 2599-2605.
- Komiyama, O.; Wang, K.; Svensson, P.; Arendt-Nielsen, L.; De Laat, A. 2006. «Reproducibility of the masseteric exteroceptive suppression period using stimulus-response curves». *Journal of Oral Rehabilitation*. vol. 33, no 10, p. 741-748.
- Kunz, M., A. Gruber et S. Lautenbacher. 2006. «Sex differences in facial encoding of pain». *Journal of Pain*. vol. 7, no 12, p. 915-928.
- Lautenbacher, S., M. Kunz et S. Burkhardt. 2008. «The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: does sex matter?». *Pain*. vol. 140, no 3, p. 429-435.
- Lautenbacher, S., J. Nielsen, T. Andersen et L. Arendt-Nielsen. 2001. «Spatial summation of heat pain in males and females». *Somatosens.Mot.Res*. vol. 18, no 2, p. 101-105.
- Liou, J. T., P. W. Lui, Y. L. Lo, L. Liou, S. S. Wang, H. B. Yuan, K. H. Chan et T. Y. Lee. 1999. «Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect». *Chung Hua i Hsueh Tsa Chih - Chinese Medical Journal*. vol. 62, no 7, p. 431-437.

- Logan, H. L., et J. J. Gedney. 2004. «Sex differences in the long-term stability of forehead cold pressor pain». *Journal of Pain*. vol. 5, no 7, p. 406-412.
- Lugo, M., G. Isturiz, C. Lara, N. Garcia et A. Eblen-Zaijur. 2002. «Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 19, no 3, p. 207-212.
- Lund, I., T. Lundeberg, J. Kowalski et E. Svensson. 2005. «Gender differences in electrical pain threshold responses to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)». *Neuroscience Letters*. vol. 375, no 2, p. 75-80.
- Lundstrom, J. N., J. Frasnelli, M. Larsson et T. Hummel. 2005. «Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli». *International Journal of Psychophysiology*. vol. 57, no 3, p. 181-186.
- Maffiuletti, N. A., A. J. Herrero, M. Jubeau, F. M. Impellizzeri et M. Bizzini. 2008. «Differences in electrical stimulation thresholds between men and women». *Annals of Neurology*. vol. 63, no 4, p. 507-512.
- Manchikanti, L., R. M. Benyamin, S. Helm et J. A. Hirsch. 2009. «Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews and meta-analyses of randomized trials». *Pain Physician*. vol. 12, no 1, p. 35-72.
- Manning, E. L., et R. B. Fillingim. 2002. «The influence of athletic status and gender on experimental pain responses». *J.Pain*. vol. 3, no 6, p. 421-428.
- Maquet, D., J. L. Croisier, C. Demoulin et J. M. Crielaard. 2004. «Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls». *European Journal of Pain: Ejp*. vol. 8, no 2, p. 111-117.
- Meana, M. 1998. «The meeting of pain and depression: comorbidity in women». *Can.J.Psychiatry*. vol. 43, no 9, p. 893-899.
- Melzack, R. 1987. «The short-form McGill Pain Questionnaire». *Pain*. vol. 30, no 2, p. 191-197.
- Melzack, R. 1975. «The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods». *Pain*. vol. 1, no 3, p. 277-299.
- Millar, W. J. 1996. «La douleur chronique». *Rapports sur la sant, - Statistiques Canada - 82-003*. vol. 7, no 4, p. 51-58.
- Mitchell, L. A., R. A. R. MacDonald et E. E. Brodie. 2004. «Temperature and the cold pressor test». *Journal of Pain*. vol. 5, no 4, p. 233-237.
- Mogil, J. S. 2006. «Sex, gender and pain». In *Pain: Handbook of Clinical Neurology (Vol. 81)*, F. Cervero et T. S. Jensen, p. 325-341. Edinburgh: Elsevier.
- Moulin, D. E., A. J. Clark, M. Speechley et P. K. Morley-Forster. 2002. «Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia». *Pain Res.Manag*. vol. 7, no 4, p. 179-184.

- Moulton, E. A., M. L. Keaser, R. P. Gullapalli, R. Maitra et J. D. Greenspan. 2006. «Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* vol. 291, no 2, p. R257-R267.
- Myers, C. D., J. L. Riley, III et M. E. Robinson. 2003. «Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain». *Clin.J Pain.* vol. 19, no 4, p. 225-232.
- Myers, C. D., M. E. Robinson, J. L. Riley, III et D. Sheffield. 2001. «Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report». *Psychosom.Med.* vol. 63, no 4, p. 545-550.
- Mylius, V., M. Kunz, K. Schepelmann et S. Lautenbacher. 2005. «Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 22, no 3, p. 207-211.
- Nayak, S., S. C. Shiflette, S. Esheu et F. M. Levine. 2000. «Culture and gender effects in pain beliefs and the prediction of pain tolerance». *Cross-Cultural Research.* vol. 34 no 2, p. 135-151.
- Nie, H., L. Arendt-Nielsen, H. Andersen et T. Graven-Nielsen. 2005. «Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue». *J.Pain.* vol. 6, no 6, p. 348-355.
- Nie, H., L. Arendt-Nielsen, A. Kawczynski et P. Madeleine. 2007. «Gender effects on trapezius surface EMG during delayed onset muscle soreness due to eccentric shoulder exercise». *Journal of Electromyography & Kinesiology.* vol. 17, no 4, p. 401-409.
- Nie, H., A. Kawczynski, P. Madeleine et L. Arendt-Nielsen. 2005. «Delayed onset muscle soreness in neck/shoulder muscles». *European Journal of Pain: Ejp.* vol. 9, no 6, p. 653-660.
- Nielsen, C. S., R. Staud et D. D. Price. 2009. «Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences». *J Pain.* vol. 10, no 3, p. 231-237.
- Nishino, T., S. Isono, T. Ishikawa et N. Shinozuka. 2008. «Sex differences in the effect of dyspnea on thermal pain threshold in young healthy subjects». *Anesthesiology.* vol. 109, no 6, p. 1100-1106.
- Nordahl, S., et S. Kopp. 2003. «Pressure pain threshold of the posterior aspect of the temporomandibular joint measured with a semi-spherical probe». *Journal of Orofacial Pain.* vol. 17, no 2, p. 145-150.
- Ogura, K., S. Kimoto, H. Yamaguchi et K. Kobayashi. 2007. «Perception thresholds for electrical stimulation of the palatal mucosa». *International Journal of Prosthodontics.* vol. 20, no 4, p. 423-431.
- Ohayon, M. M. 2005. «Relationship between chronic painful physical condition and insomnia». *J.Psychiatr.Res.* vol. 39, no 2, p. 151-159.
- Paulson, P. E., S. Minoshima, T. J. Morrow et K. L. Casey. 1998. «Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans». *Pain.* vol. 76, no 1-2, p. 223-229.

- Peddireddy, A., K. Wang, P. Svensson et L. Arendt-Nielsen. 2005. «Effect of experimental posterior temporalis muscle pain on human brainstem reflexes». *Clin.Neurophysiol.* vol. 116, no 7, p. 1611-1620.
- Pedersen, J., H. Reddy, P. Funch-Jensen, L. Arendt-Nielsen, H. Gregersen et A. M. Drewes. 2004. «Differences between male and female responses to painful thermal and mechanical stimulation of the human esophagus». *Dig.Dis.Sci.* vol. 49, no 7-8, p. 1065-1074.
- Pickering, G., D. Jourdan, A. Eschaliér et C. Dubray. 2002. «Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception». *Gerontology.* vol. 48, no 2, p. 112-118.
- Pinerua-Shuhaibar, L., D. Prieto-Rincon, A. Ferrer, E. Bonilla, W. Maixner et H. Suarez-Roca. 1999. «Reduced tolerance and cardiovascular response to ischemic pain in minor depression». *Journal of Affective Disorders.* vol. 56, no 2-3, p. 119-126.
- Plesh, O., D. A. Curtis, L. J. Hall et A. Miller. 1998. «Gender difference in jaw pain induced by clenching». *J.Oral Rehabil.* vol. 25, no 4, p. 258-263.
- Popescu, A., L. LeResche, E. L. Truelove et M. T. Drangsholt. 2010. «Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review». *Pain.* vol. 150, no 2, p. 309-318.
- Poudevigne, M. S., P. J. O'Connor et J. D. Pasley. 2002. «Lack of both sex differences and influence of resting blood pressure on muscle pain intensity». *Clin.J Pain.* vol. 18, no 6, p. 386-393.
- Price, D. D., P. A. McGrath, A. Rafii et B. Buckingham. 1983. «The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain». *Pain.* vol. 17, no 1, p. 45-56.
- Pud, D., E. Sprecher et D. Yarnitsky. 2005. «Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers». *Neuroscience Letters.* vol. 380, no 3, p. 209-213.
- Quiton, R. L., et J. D. Greenspan. 2007. «Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation». *Pain.* vol. 132 Suppl 1, p. S134-S149.
- Quiton, R. L., Greenspan, J. D. 2008. «Across- and within-session variability of ratings of painful contact heat stimuli». *Pain.* vol. 137, no 2, p. 245-256.
- Raak, R., et L. K. Wahren. 2001. «Stress coping strategies in thermal pain sensitive and insensitive healthy subjects». *International Journal of Nursing Practice.* vol. 7, no 3, p. 162-168.
- Racine, M., Y. Tousignant-Laflamme, L. A. Kloda, D. Dion, G. Dupuis et M. Choiniere. submitted to *Pain.* «A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men ?». *Pain.*
- Rainville, P., J. S. Feine, M. C. Bushnell et G. H. Duncan. 1992. «A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 9, no 4, p. 265-277.

- Rhudy, J. L., et M. W. Meagher. 2001. «Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women». *The Journal of Pain*. vol. 2, no 1, p. 57-64.
- Riley, J. L., III, M. E. Robinson, E. A. Wise, C. D. Myers et R. B. Fillingim. 1998. «Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis». *Pain*. vol. 74, no 2-3, p. 181-187.
- Riley, J. L., III, M. E. Robinson, E. A. Wise et D. D. Price. 1999. «A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle». *Pain*. vol. 81, no 3, p. 225-235.
- Robinson, M. E., C. M. Gagnon, J. L. Riley, III et D. D. Price. 2003. «Altering gender role expectations: effects on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings». *Journal of Pain*. vol. 4, no 5, p. 284-288.
- Rollman, G. B., J. Abdel-Shaheed, J. M. Gillespie et K. S. Jones. 2004. «Does past pain influence current pain: biological and psychosocial models of sex differences». *Eur.J.Pain*. vol. 8, no 5, p. 427-433.
- Rollnik, J. D., U. Schneider, S. Siggelkow, N. Schmitz et J. Kugler. 2001. «Gender differences in cardiovascular responses to sphygmomanometric measurements». *Journal of Psychophysiology*. vol. 15, no 1, p. 43-46.
- Romaniello, A., J. Valls-Sole, G. D. Iannetti, A. Truini, M. Manfredi et G. Cruccu. 2002. «Nociceptive quality of the laser-evoked blink reflex in humans». *Journal of neurophysiology*. vol. 87, no 3, p. 1386-1394.
- Rosen, A., A. Feldreich, N. Dabirian et M. Ernberg. 2008. «Effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on electrical and pressure pain thresholds in two different anatomical regions». *Acta Odontol.Scand*. vol. 66, no 3, p. 181-188.
- Sanford, S. D., B. C. Kersh, B. E. Thorn, M. A. Rich et L. C. Ward. 2002. «Psychosocial mediators of sex differences in pain responsivity». *Journal of Pain*. vol. 3, no 1, p. 58-64.
- Sarlani, E., N. Farooq et J. D. Greenspan. 2003. «Gender and laterality differences in thermosensation throughout the perceptible range». *Pain*. vol. 106, no 1-2, p. 9-18. >.
- Sarlani, E., E. G. Grace, M. A. Reynolds et J. D. Greenspan. 2004. «Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation». *Pain*. vol. 109, no 1-2, p. 115-123.
- Sarlani, E., et J. D. Greenspan. 2002. «Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain». *Pain*. vol. 97, no 1-2, p. 163-169.
- Schopflocher, D., H. Borowski, C. Harstall, D. Juzwishin, M. Ospina et P. Taenzer (2003). Chronic Pain in Alberta: A Portrait from the 1996 National Population Health Survey and the 2001 Canadian Community Health Survey. Edmonton, Alberta, Canada, Health Surveillance, Alberta Health: 1-26 p
- Serrao, M., P. Rossi, G. Sandrini, L. Parisi, G. A. Amabile, G. Nappi et F. Pierelli. 2004. «Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans». *Pain*. vol. 112, no 3, p. 353-360.

- Sheffield, D., P. L. Biles, H. Orom, W. Maixner et D. S. Sheps. 2000. «Race and sex differences in cutaneous pain perception». *Psychosom.Med.* vol. 62, no 4, p. 517-523.
- Sherman, J. J., et L. LeResche. 2006. «Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* vol. 291, no 2, p. R245-R256.
- Simone, D. A., T. K. Baumann et R. H. LaMotte. 1989. «Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin». *Pain.* vol. 38, no 1, p. 99-107.
- Skljarevski, V., et N. M. Ramadan. 2002. «The nociceptive flexion reflex in humans -- review article». *Pain.* vol. 96, no 1-2, p. 3-8.
- Soetanto, A. L., J. W. Chung et T. K. Wong. 2006. «Are there gender differences in pain perception?». *J Neurosci.Nurs.* vol. 38, no 3, p. 172-176.
- Stening, K., O. Eriksson, L. Wahren, G. Berg, M. Hammar et A. Blomqvist. 2007. «Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* vol. 293, no 4, p. R1711-R1716.
- Sterling, M., J. Treleaven, S. Edwards et G. Jull. 2000. «Pressure pain thresholds of upper limb peripheral nerve trunks in asymptomatic subjects». *Physiotherapy Research International.* vol. 5, no 4, p. 220-229.
- Stohler, C. S., C. J. Kowalski et J. P. Lund. 2001. «Muscle pain inhibits cutaneous touch perception». *Pain.* vol. 92, no 3, p. 327-333.
- Sullivan, M. J., D. A. Tripp et S. Darcy. 2000. «Gender differences in pain and pain behavior : the role of catastrophizing». *Cognitive Therapy and Research.* vol. 24 no 1, p. 121-134.
- Svensson, P., B. E. Cairns, K. Wang, J. W. Hu, T. Graven-Nielsen, L. Arendt-Nielsen et B. J. Sessle. 2003. «Glutamate-evoked pain and mechanical allodynia in the human masseter muscle». *Pain.* vol. 101, no 3, p. 221-227.
- Ter, R. B. 2000. «Gender differences in gastroesophageal reflux disease». *J.Gend.Specif.Med.* vol. 3, no 2, p. 42-44.
- Thorn, B. E., K. L. Clements, L. C. Ward, K. E. Dixon, B. C. Kersh, J. L. Boothby et W. F. Chaplin. 2004. «Personality factors in the explanation of sex differences in pain catastrophizing and response to experimental pain». *Clin.J.Pain.* vol. 20, no 5, p. 275-282.
- Torisu, T., K. Wang, P. Svensson, A. De Laat, H. Fujii et L. Arendt-Nielsen. 2006. «Effects of muscle fatigue induced by low-level clenching on experimental muscle pain and resting jaw muscle activity: gender differences». *Exp.Brain Res.* vol. 174, no 3, p. 566-574.
- Tousignant-Laflamme, Y., S. Page, P. Goffaux et S. Marchand. 2008. «An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans». *Brain Res.* vol. 1230, p. 73-79.

- Tousignant-Laflamme, Y., P. Rainville et S. Marchand. 2005. «Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect». *Journal of Pain*. vol. 6, no 6, p. 341-347.
- Unruh, A. M. 1996. «Gender variations in clinical pain experience». *Pain*. vol. 65, no 2-3, p. 123-167.
- Vallerand, A. H., et R. C. Polomano. 2000. «The relationship of gender to pain». *Pain Manag.Nurs.* vol. 1, no 3 Suppl 1, p. 8-15.
- van Selms, M. K., K. Wang, F. Lobbezoo, P. Svensson, L. Arendt-Nielsen et M. Naeije. 2005. «Effects of masticatory muscle fatigue without and with experimental pain on jaw-stretch reflexes in healthy men and women». *Clinical Neurophysiology*. vol. 116, no 6, p. 1415-1423.
- Wiesenfeld-Hallin, Z. 2005. «Sex differences in pain perception». *Gender medicine*. vol. 2, no 3, p. 137-145.
- Wise, E. A., D. D. Price, C. D. Myers, M. W. Heft et M. E. Robinson. 2002. «Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception». *Pain*. vol. 96, no 3, p. 335-342.
- Zeichner, A., M. Loftin, G. Panopoulos, S. Widner et J. Allen. 2000. «Sex differences in pain indices, exercise, and use of analgesics». *Psychol.Rep.* vol. 86, no 1, p. 129-133.
- Zimmer, C., H. D. Basler, H. Vedder et S. Lautenbacher. 2003. «Sex differences in cortisol response to noxious stress». *Clin.J Pain*. vol. 19, no 4, p. 233-239.

Table 2.1a
Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced cold pain

Author	Year	Sample size		Site	Type of stimulus and duration	PTh	PTol	PInt	PUnp
		Tot	F M						
Liou et al.	(1999)	100	50	50	Hand	CT (parameters not mentioned)	F = M	-	F = M
					Foot	(2/2 sites)			(2/2 sites)
Hentschel	(1999)	40	24	16	Both hands together	CPT 2°C	F < M	-	-
						Up to 360 sec			
Hellström & Lindberg	(2000)	41	22	19	Hand	CPT 4°C	F = M	F < M	F > M
						Up to 420 sec			
Nayak et al.	(2000)	226	113	113	Hand	CPT 0-2°C	-	F < M	F = M
						Up to 360 sec			

Sullivan et al.	(2000)	80	42	38	Arm	CPT 2-4°C 60 sec	-	-	F > M	-
Zeichner et al.	(2000)	42	24	18	Foot	CPT 0-4°C 120 sec	-	-	F = M	-
Helfer & McCubbin	(2001)	55	29	26	Hand	CPT 4°C Up to 120 sec	-	-	F = M	-
Myers et al.	(2001)	104	50	54	Hand	CPT 1-3°C Up to 300 sec	F < M	F < M	-	-
Raak & Wahren	(2001)	37	20	17	Hand	CT Down to 5°C	F = M	-	-	-
al' Absi et al.	(2002)	65	34	31	Hand	CPT 0-4°C 90 sec	-	-	F > M	-

Harju	(2002)	48	24	24	24	Thenar muscle Upper arm Knee Foot	CT 33°C to 10°C	F > M for thenar muscle F = M (3/3 sites)	-	F < M for upper arm F = M for knee F > M for foot	-
Manning & Fillingim	(2002)	24	12	12	12	Upper forearm	CPT 1°C Up to PTol	F < M	F < M	-	-
Sanford et al.	(2002)	144	78	66	66	Hand	CPT 0-2°C Up to PTol	-	F < M	F = M	-
al-Absi & Peterson	(2003)	76	38	38	38	Hand	CPT 0-4°C 90 sec	-	-	F > M	F = M

Robinson et al.	(2003)	40	~20	~20	Hand	CPT 2°C Up to PTol	F = M	F < M	F = M	-
Sarlani et al.	(2003)	40	20	20	R-L hands	CPT 30°C, 25°C, 20°C, 15°C, 10°C Up to 90 sec	-	F < M (2/2 sites)	F > M (2/2 sites)	F > M (2/2 sites)
Zimmer et al.	(2003)	76	37	39	R-L forearms	CPT 5°C Up to PTol	-	F = M ^a (2/2 sites)	F = M (2/2 sites)	F = M (2/2 sites)
Dixon et al.	(2004)	203	112	91	Both arms together	CPT 0-2°C Up to 300 sec	-	F < M	F > M	F > M
Edwards et al.	(2004)	57	31	26	Hand	CPT 5°C Up to 240 sec	F < M	F < M	-	-

Essick et al.	(2004)	34	17	17	8 positionally-matched sites on the right and left sides of the face	CT 32°C to 0°C Up to PTh	F = M (8/8 sites)	-	-
Kim et al.	(2004)	617	369	248	Hand	CPT 2-4°C Up to 180 sec	-	F < M	F > M
Kim et al.	(2004)	500	306	194	Hand	CPT 2-4°C Up to 180 sec	-	F < M	F > M
Jones et al.	(2004)	80	40	40	Hand	CPT 1°C Up to 240 sec	F = M	F = M	F = M
Logan & Gedney	(2004)	100	48	52	Forehead	Ice pack 1°C 120 sec	-	-	F = M

Mitchell et al.	(2004)	26	14	12	Hand	CPT 1°C, 3°C, 5°C, 7°C Up to 300 sec	-	F < M	F = M	F = M
Thorn et al.	(2004)	219	129	90	Forearm	CPT 0-2°C Up to 300 sec	-	F < M	F > M	F > M
Garofalo et al.	(2006)	66	44	22	Hand	CPT 1-4°C Up to PTol	-	F = M	F = M	-
Keogh et al.	(2007)	50	27	23	Forearm	CPT 1°C Up to 120 sec	F = M	F < M	F = M	-
Stening et al.	(2007)	26	16	10	Hand	CPT 1-2°C Up to 300 sec	-	F = M	F = M	F = M
Defrin et al.	(2008)	25	15	10	Forearm	CT 32°C up to PTh	F = M	-	-	-

Hirsh et al.	(2008)	100	66	34	Hand	CPT 1.5°C-2.5°C Up to 180 sec	F = M	F < M	F = M	-
Tousignant- Laflamme et al.	(2008)	83	41	42	Arm	CPT 7°C, 10°C, 12°C 120 sec	-	-	F > M	-

Abbreviations : PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; Tot, total; F, female; M, male; CT, contact thermode; CPT, cold pressor task; L: left; R: right.

^a The multivariate effect of sex on the pain variables was not statistically significant.

Table 2.1b
Summary of the results of 32 studies on cold pain

	Outcomes			
	PTh ^a	PTol	Pint	PUnp
# of experiments which measured the outcome	13	20	25	8
Expected direction of sex differences	F < M	F < M	F > M	F > M
Proportion of experiments which found sex differences in the expected direction	23%	80%	40%	38%

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; Pint, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; F, female; M, male.

^a It should be noted that Harju (2002) reported sex differences in the opposite direction for PTh (F > M) at the thenar muscle and Pint (F < M) at the upper arm.

Table 2.2a
Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced heat pain

Author	Year	Sample size		Site	Type of stimulus and duration	PTh	PTol	PInt	PUnp
		Tot	F M						
Filligim et al.	(1998)	49	27	22	Volar forearm R-L masseter muscles	CT 38°C to 50°C Up to PTol	F < M ^a (1/3 sites) (3/3 sites)	-	-
Paulson et al.	(1998)	20	10	10	Volar forearm	CT 50°C 60 sec	-	F > M	-
Filligim et al.	(1999)	209	117	92	Volar forearm	CT 32°C to 52°C Up to PTol	F < M F < M	-	-
Filligim et al.	(1999)	37	19	18	Volar forearm	CT 32°C to 50°C Up to PTol	F < M -	-	-
Liou et al.	(1999)	100	50	50	Hand Foot	CT 30°C to 51°C 1°C/sec	F = M (2/2 sites) (2/2 sites)	F = M (2/2 sites)	-

Sheffield et al.	(2000)	51	25	26	Volar forearm	CT 45°C to 49°C 5 sec	-	-	F = M	F = M
Lautenbacher et al.	(2001)	40	20	20	R-L forearm – proximal part R-L forearm – distal part	CT (parameters not mentioned)	F = M (4/4 sites)	-	-	-
Raak & Wahren	(2001)	47	25	22	Hand	CT Up to 48°C	F < M	-	-	-
Rhudy & Meagher	(2001)	40	20	20	Index finger	Radiant light 8 sec	F = M	-	-	-
Derbyshire et al.	(2002)	21	10	11	Hand	50-W CO ₂ laser 90 sec	F = M	-	-	-
Harju	(2002)	48	24	24	Thenar muscle Upper arm Knee Foot	CT 3°C to 50°C Up to PTol	F < M ^a (1/4 sites)	F = M (4/4 sites)	F = M ^b (3/3 sites)	-
Lugo et al.	(2002)	351	228	123	R-L hands	Hot water	-	-	F > M	-

Pickering et al.	(2002)	42	21	21	Thenar hand	CT	immersion 48°C ± 0.5°C 15 sec	(2/2 sites)
Wise et al.	(2002)	148	87	61	Volar forearm	CT	37°C to 52°C Up to PTol	
Jones et al.	(2003)	144	75	69	Forearm – distal part	CT	33°C to 51°C Up to PTol	
Sarhani et al.	(2003)	40	20	20	R-L hands	Hot water immersion 37°C, 41°C, 44°C, 47°C 90 sec	- (2/2 sites) (2/2 sites)	F < M F < M F > M
Chung et al.	(2004)	100	50	50	Not mentioned	CT	36°C to 49°C Duration N/A	F > M -

Edwards et al.	(2004)	198	115	83	Volar forearm	CT 32°C to 52°C Up to PTol	F < M	F > M	-
Kim et al.	(2004)	500	306	194	Volar forearm	CT 35°C, 43° to 49°C 1°C/5 sec	-	F > M	-
Kim et al.	(2004)	617	369	248	Volar forearm	CT 35°C, 43° to 49°C 1°C/5 sec	-	F > M	-
Essick et al.	(2004)	34	17	17	8 positionally- matched sites on the R-L sides of the face	CT 32°C to 50°C Up to PTh	F = M (8/8 sites)	-	-
Fillingim & Edwards	(2005)	110	56	54	Volar forearm	CT 32°C to 52°C Up to PTol	F < M	-	-

Fillingim et al.	(2005)	167	96	71	Volar forearm	CT 32°C to 52°C Up to PTol	F < M	F < M	-
Tousignant- Laflamme et al.	(2005)	39	20	19	Hand	Hot water immersion 47°C 160 sec	-	F = M	F = M
Jensen & Petersen	(2006)	85	41	44	Volar forearm	CT 32°C to 52°C Up to PTh	F = M	-	-
					Upper arm	CT 45°C 60 sec	-	F = M	-
Kunz et al.	(2006)	40	20	20	R-L thigh	CT 1°C above PTh 600 sec	F = M (2/2 sites)	F = M (2/2 sites)	-
Moulton et al.	(2006)	28	17	11	Foot	CT 45°C to 50°C 16 sec	F = M	-	-

Chao et al.	(2007)	70	37	33	Forearm	CT 35°C to 51°C Terminated after 16 evoked potentials recorded	-	-	F > M (2/2 sites)	-
Quiton & Greenspan	(2007)	62	30	32	Lower leg	CT 37°C to 50.5°C 15 sec	F < M (2/2 T°)	-	-	-
Defrin et al.	(2008)	25	15	10	Forearm	CT 32°C up to PTh 2°C/30 sec	F < M	-	-	-
Lautenbacher et al.	(2008)	40	20	20	Hand	Hot water immersion 46°C 360 sec	-	-	F > M	-
Nishino et al.	(2008)	60	30	30	Volar forearm	CT 40°C up to PTh 0.25°C/sec	F = M	-	-	-
Quiton & Greenspan	(2008)	64	32	32	Lower leg	CT 37°C to 50.5°C	F < M (2/2 T°)	-	-	F = M

15 sec

Tousignant- Laflamme et al.	(2008)	83	41	42	Volar forearm	CT	F = M	-	-
						32°C up to PTh			
						120 sec			

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; Tot, total; F, females; M, males; CT, contact thermode; R, right; L, left; N/A, not available.

^a This result is not included in Table 2b given that the difference was not present in more than 50% of the sites or experimental conditions..

^b PInt was not measured at the thenar muscle site.

Table 2.2b
Summary of the results of 34 studies on heat pain

	Outcomes			
	PTh	PTol	Pint	PUnp
# of experiments which measured the outcome	24 (9) ^a	9 (5)	17	5
Expected direction of sex differences	F < M	F < M	F > M	F > M
Proportion of experiments which found sex differences in the expected direction	46% (56%)	78% (100%)	53%	40%

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; Pint, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; F, females; M: males.

^a The number and % of studies with sufficient statistical power to detect sex differences on heat PTh and PTol ($N \geq 41$ subjects per group) based on Riley *et al.*'s (1998) meta-analysis appear in parenthesis.

Table 2.3a
Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced pressure pain

Author	Year	Sample size			Site	Type of stimulus and duration	PTh	PTol	PInt
		Tot	F	M					
Isselee et al.	(1998)	21	9	12	R-L temporalis muscles R-L masseter muscles R-L thumbs	PA	F = M (6/6 sites)	-	-
Koltyn	(1999)	29	14	15	Forefinger	PA	F < M	-	-
Fredriksson et al.	(2000)	24	12	12	TMJ Masseter muscle Temporalis muscle Mental protuberance First metacarpal bone Frontal bone	Electronic PA	F < M ^a (2/6 sites)	-	-

Sterling et al.	(2000)	95	50	45	Median nerve Ulnar nerve Radial nerve	Electronic PA	F < M (3/3 sites)	-	-
		31	16	15	Forefinger before maximal isometric exercise	PA	F < M (2/2 con- ditions)	-	F = M (2/2 con- ditions)
					Forefinger before sub- maximal iso- metric exercise				
Bek et al.	(2002)	40	20	20	3 rd finger	PA	F < M ^a (1/4 sites)	F < M (4/4 sites)	-
					Deltoid muscle				
					Thenar muscle Quadriceps muscle				
Manning & Fillingim	(2002)	24	12	12	Biceps	PA	F < M (3/4 sites)	-	-
					Pectoralis				
					Rear deltoid Quadriceps				

Pickering et al.	(2002)	42	21	21	2 nd to 5 th fingers	Electronic PA	F = M	F < M	-
Sarlani & Greenspan	(2002)	20	10	10	2 nd to 4 th fingers	Electronic PA	F = M	-	-
Chesterton et al.	(2003)	240	120	120	1 st dorsal inter-osseous muscle	PA	F < M	-	-
Dannecker et al.	(2003)	67	35	32	Biceps brachii	PA	F = M	-	-
Nordahl & Kopp	(2003)	31	21	10	Glabella (forehead) TMJ lateral TMJ posterior	Electronic PA	F < M ^a (1/3 sites)	-	-
Svensson et al.	(2003)	35	17	18	R-L masseter muscles	PA	F = M (2/2 sites)	-	-
Ge et al.	(2004)	21	10	11	R-L Masseter muscles Posterolateral neck muscles	PA	F < M ^a (1/4 sites)	-	-

Maquet et al.	(2004)	100	50	50	18 tender points proposed for the diagnosis of FM	PA	F < M (18/18 sites)	F = M (2/2 sites)	F = M (2/2 sites)
Goddard et al.	(2004)	18	10	8	R-L masseter muscles	PA	-	-	F = M (2/2 sites)
Sarlani et al.	(2004)	50	25	25	2 nd to 4 th fingers	Electronic PA	F = M	-	-
Filligim et al.	(2005)	167	96	71	Trapezius muscle Masseter muscle Ulna	PA	F < M (3/3 sites)	-	-
Komiyama et al.	(2005)	32	16	16	R-L cheek skin R-L maxilla gingiva Tongue tip Thenar skin	Semmes- Weinstein filaments	F < M ^a (3/6 sites)	-	F < M ^a (3/6 sites)
					R-L masseter muscles Thenar muscle	PA	F < M (3/3 sites)	F < M (3/3 sites)	F = M (3/3 sites)

Ge et al.	(2005)	28	14	14	R-L Trapezius muscles Posterolateral neck muscles	PA	F = M (4/4 sites)	-	-
Nie et al.	(2005)	24	12	12	Tibialis anterior Tibia periosteum Web of the hand	Electronic PA	F = M (3/3 sites)	-	F = M (3/3 sites)
Nie et al.	(2005)	24	12	12	11 muscle sites in the neck and shoulder	PA	F = M (11/11 sites)	-	-
Pud et al.	(2005)	40	17	23	R-L hands	Semmes-Weinstein filaments	-	-	F = M (2/2 sites)
Ge et al.	(2006)	30	15	15	R-L trapezius muscles Posterolateral neck muscles	PA	F < M (2/4sites)	-	-
Soetanto et al.	(2006)	178	89	89	Index finger	Electronic PA	F < M	F < M	F > M

Ayesh et al.	(2007)	43	19	24	Skin above TMJ R-L TMJs	Semmes-Weinstein filaments	F = M (11/11 sites)	-	-
					Skin above TMJ TMJ	PA	F = M (2/2 sites)	F < M (2/2 sites)	-
Garcia et al.	(2007)	30	18	12	Mean of 18 tender points proposed for the diagnosis of FM	PA	F < M ^a (1/2 means of the sites)	-	-
					Mean of 6 control points located in hypo- thenar eminence, tibia and ulna			-	-

Komiyama et al.	(2007)	44	22	22	Cheek skin Maxillary gingiva Tongue tip Thenar skin	Semmes- Weinstein filaments	F < M (3/4 sites)	-	F < M (3/4 sites)
					Masseter muscles Thenar muscle	PA	F < M (2/2 sites)	F < M (2/2 sites)	F < M ^a (1/2 sites)
Arendt-Nielsen et al.	(2008)	20	10	10	5 test sites around both knee joints	PA	F < M (10/10 sites)	-	-
Hoeger Bement Session 1 Session 2 Session 3	(2008)	33 27 22	16 14 11	17 13 11	Index finger	PA	F < M ^a (1/3 sessions)	-	F > M (3/3 sessions)
Komiyama et al.	(2008)	36	18	18	R-L anterior maxilla gingivae R-L posterior maxilla gingivae	Semmes- Weinstein filaments	F = M (5/5 sites)	-	F = M (5/5 sites)

Lautenbacher et al.	(2008)	40	20	20	Tongue tip			
					Ring finger	Electronic PA	F < M	-
					Middle finger		(3/3 sites)	
					Index finger			
Rosen et al.	(2008)	30	15	15	Finger	PA	F = M	-
					Masseter muscle			

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; Tot, total, F, females; M, males; R, right; L, left; PA, Pressure algometer; TMJ, temporomandibular joint; FM: fibromyalgia.

^a This result is not included in Table 3b given that the difference was not present in more than 50% of the tested sites or experimental conditions .

Note: Pain unpleasantness (PUnp) was not measured in any of the studies.

Table 2.3b
Summary of the results of 33 studies on pressure pain

	Outcomes		
	PTh	PTol	PInt ^a
# of experiments which measured the outcome	34 (5) ^b	7 (2)	12
Expected direction of sex differences	F < M	F < M	F > M
Proportion of experiments which found sex differences in the expected direction	41% (100%)	86% (50%)	17%

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; F, females; M, males.

^a It should be noted that Komiyama *et al.* (2007) reported results in the opposite direction for PInt, i.e., F < M for 3/4 sites in their experiment with Semmes-Weinstein filaments, and F < M for 1/2 sites for PA.

^b The number and % of studies with sufficient statistical power to detect sex differences on pressure PTh and PTol ($N \geq 41$ subjects per group) based on Riley *et al.*'s (1998) meta-analysis appear in parentheses.

Table 2.4a
Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced ischemic pain

Author	Year	Sample size		Site	Type of stimulus and duration	PTh	PTol	PInt	PUnp
		Tot	F M						
Pinerua-Shuhaibar et al.	(1999)	32	15	17	Arm	Arm cuff	F = M	F = M	F = M
Rollnik et al.	(2001)	80	40	40	Arm	Arm cuff	-	F = M	-
Campbell et al.	(2004)	135	59	76	Arm	Arm cuff	-	F > M	F = M
Edwards et al.	(2004)	198	115	83	Arm	SETT	F = M	-	-
Fillingim & Edwards	(2005)	110	56	54	Arm	SETT	F = M	F = M	F = M
Fillingim et al.	(2005)	167	96	71	Arm	SETT	F = M	-	-

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; Tot, total; F, females; M, males; SETT, submaximal effort tourniquet test.

Table 2.4b
Summary of the results of 6 studies on ischemic pain

	Outcomes			
	PTh	PTol	PInt	PUnp
# of experiments which measured the outcome	4 (3) ^a	4 (3)	4	3
Expected direction of sex differences	F < M	F < M	F > M	F > M
Proportion of experiments which found sex differences in the expected direction	0% (0%)	0% (0%)	25%	0%

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; Tot, total, F, females; M, males; R, right; L, left; PA, Pressure algometer; TMJ, temporomandibular joint; FM: fibromyalgia.

^a The number and % of studies with sufficient statistical power to detect sex differences on ischemic PTh and PTol ($N \geq 41$ subjects per group) based on Riley *et al.*'s (1998) meta-analysis appear in parentheses.

Table 2.5a
Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced muscle pain

Author	Year	Sample size			Site	Type of stimulus and duration	PTh	PTol	PInt	PUnp
		Tot	F	M						
Exercise-induced pain										
Cook et al.	(1998)	52	26	26	Leg	Cycle ergometer-maximal exercise test	F = M	-	F < M	-
Plesh et al.	(1998)	14	7	7	Jaw	Chewing exercises – MVBF	-	F = M	F = M	-
Poudevigne et al.	(2002)	42	21	21	Biceps	Eccentric elbow flexor exercise – 3 MVC conditions	-	-	F = M (3/3 conditions)	-
Karibe et al.	(2003)	36	19	17	Masticatory muscles	Chewing exercises for 6 min	-	-	F > M (after 5 min)	-
Dannecker et al.	(2003)	67	35	32	Biceps	Eccentric elbow flexor exercise	-	-	F < M	-

Dannecker et al.	(2005)	95	47	48	Biceps	Eccentric elbow flexor exercise MVC	-	F = M	F = M
Nie et al.	(2005)	24	12	12	Neck and shoulder muscles	Eccentric shoulder muscle exercise MVC	-	F = M	-
Toritsu et al.	(2006)	23	11	12	Jaw	Tooth-clenching exercise-MVBF	-	F = M	-
Nie et al.	(2007)	24	12	12	Shoulder	Eccentric shoulder muscle exercise MVC	-	F = M	-
Dannecker et al. <i>Study 2</i>	(2008)	55	32	23	Biceps	Eccentric elbow flexor exercise MVC	-	F = M	F = M
Hoeger Bement et al. <i>Experiment 2</i>	(2008)	27	14	13	Biceps	Eccentric elbow flexor exercise3 MVC conditions	-	F > M (3/3 conditions)	-

Glutamate-induced pain

Cairns et al.	(2001)	18	10	8	Masseter muscle	0.2 mL: 0.1 mol/L 0.5 mol/L, 1.0 mol/L	-	-	F > M (3/3 doses)	-
Svensson et al.	(2003)	35	17	18	Masseter muscle	0.2 mL: 1.0 mol/L	-	-	F > M	-
Cairns et al.	(2003)	24	13	11	Masseter muscle	0.2 mL: 1.0 mol/L	-	-	F = M	-
Ge et al.	(2005)	28	14	14	Trapezius muscle	0.4 mL: 2.0 mol/L	-	-	F = M	-
Gazerani et al.	(2006)	30	15	15	Forehead	0.1 mL: 0.001 mol/L, 0.01 mol/L, 0.1 mol/L	-	-	F > M (3/3 doses)	-
Torisu et al.	(2006)	23	11	12	Masseter muscle	0.2 mL: 1.0 mol/L	-	-	F = M	-

Hypertonic saline-induced pain

Stohler et al.	(2001)	21	9	12	Masseter muscle	Infusion of 5.0%	-	-	F = M	-
----------------	--------	----	---	----	-----------------	------------------	---	---	-------	---

solution up to pain

Ge et al.	(2004)	21	11	10	Trapezius muscles	0.5 mL of 5.8%	-	-	F = M	-
Ge et al.	(2005)	19	9	10	Trapezius muscles	0.5 mL of 5.8%	-	-	F = M	-
van Selms et al.	(2005)	28	13	15	Masseter muscle	0.1 mL of 6.0%	-	-	F = M	-
Ge et al.	(2006)	30	15	15	Trapezius muscles	0.5 mL of 5.8%	-	-	F = M	F = M
Falla et al.	(2008)	18	9	9	Trapezius muscle	0.4 mL of 5.8%	-	-	F > M	-
Henderson et al.	(2008)	22	11	11	Leg	0.5 mL, 0.2 mL of 5.0%	-	-	F = M (2/2 doses)	-
Henriksen et al.	(2008)	20	10	10	Vastus medialis muscle	1 mL of 5.8%	-	-	F = M	-

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; Plnt, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; Tot, total; F, females; M, males; MVBF, maximum voluntary bite force; MVC, maximum voluntary contraction; DOMS, delayed onset muscle soreness.

Table 2.5b
Summary of the results of 25 studies on muscle pain

	Outcomes			
	PTh	PTol	PInt ^a	PUnp
# of experiments which measured the outcome	1	1	25	3
Expected direction of sex differences	F < M	F < M	F > M	F > M
Proportion of experiments which found sex differences in the expected direction	0%	0%	24%	0%

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; F, females; M, males.

^a It should be noted that Dannecker et al. (2003) and Cook et al. (1998) reported results in the opposite direction for PInt (F < M).

Table 2.6a
Human studies on sex differences in the perception of experimentally-induced electrical pain

Author	Year	Sample size			Site	PTh	PTol	PInt	PUnp
		Tot	F	M					
Electrical pain stimulation									
Alon et al.	(1999)	20	11	9	Gastrocnemius muscle	F = M	F = M	-	-
Chapman et al.	(1999)	20	9	11	Fingertip	-	F = M	F = M	-
Alstergren & Forstrom	(2003)	40	29	11	Between thumb and index finger	F = M	-	-	-
Komiyama et al.	(2005)	24	12	12	Skin above mental nerve	F < M	-	F > M	-
Lund et al.	(2005)	58	29	29	Between thumb and index	F < M	-	-	-
Komiyama et al.	(2006)	24	12	12	Skin above foramen	F < M	-	F > M	-
Ayesh et al.	(2007)	43	19	24	Skin above TMJ into TMJ	F = M (2/2 sites)	-	F = M	-

Ogura et al.	(2007)	129	59	70	Mucosa near nasopalatine nerve	F < M (2/2 sites)	-	-	-
					Mucosa near greater palatine nerve				
Rosèn et al.	(2008)	30	15	15	Maxillary incisor Fingertip	F < M ^a (1/2 sites)	-	-	-
Maffiuletti et al.	(2008)	40	20	20	Motor threshold of quadriceps femoris muscle	-	-	F > M ^a (1/2 tests)	-
					Supramotor threshold of quadriceps muscle				
Noxious stimuli									
					Noxious stimuli				
France & Suchowiecki	(1999)	83	44	39	Sural nerve	F < M	-	-	-
Serrao et al.	(2004)	36	20	16	Sural nerve	F = M	-	-	-
al' Absi et al.	(2005)	137	59	78	Sural nerve	F = M	-	F > M	-

Mylius et al.	(2005)	40	20	20	Sural nerve	F < M	-	F < M	F < M
Nociceptive specific blink reflex									
Peddireddy	(2005)	30	15	15	Supraorbital nerve	F < M	-	F = M	-

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; Tot, total; F, females; M, males; TMJ, temporomandibular joint.

^a This result is not included in Table 6b given that the difference was not present in more than 50% of the tested sites or experimental conditions.

Table 2.6b
Summary of the results of 15 studies on electrical pain

	<i>Outcomes</i>			
	PTh	PTol	PInt ^a	PUnp ^a
# of experiments which measured the outcome	13 ^b	2	8	1
Expected direction of sex differences	F < M	F < M	F > M	F > M
Proportion of experiments which found sex differences in the expected direction	53%	0%	38%	0%

Abbreviations: PTh, pain threshold; PTol, pain tolerance; PInt, pain intensity; PUnp, pain unpleasantness; F, females; M, males.

^a It should be noted that Mylius (2005) reported sex differences in the opposite direction for PInt and PUnp (F < M).

^b Riley *et al.*'s (1998) did not calculate effect sizes for neurophysiological studies involving nociceptive flexion reflex or nociceptive specific blink reflex. Of the 10 studies which used electrical pain stimulation, only 1 had sufficient statistical power ($N \geq 41$ subjects per group) based on Riley *et al.*'s (1998) meta-analysis, and this study revealed a sex difference on this measure.

APPENDIX A

1. sex factor*.mp.
2. sex difference*.mp.
3. gender difference*.mp.
4. sex characteristic*.mp.
5. gender characteristic*.mp
6. or/1-5
7. pain threshold*.mp.
8. pain measurement*.mp.
9. pain perception.mp.
10. pain evaluation*.mp.
11. pain assessment*.mp.
12. pain sensitivit*.mp.
13. (experimental adj2 pain).mp.
14. pain coping.mp.
15. (pain adj2 experience\$).mp.
16. pain stimul*.mp.
17. pain report*.mp.
18. pain tolerance.mp.
19. analgesi*.mp.
20. hyperalgesi*.mp.
21. or/7-20
22. 6 and 21
23. limit 22 to english
24. limit 23 to yr="1998 - 2008"
25. limit 24 to "all adult (19 plus years)"

26. limit 25 to (bibliography or biography or case reports or clinical trial, all or comment or congresses or controlled clinical trial or dictionary or directory or editorial or guideline or letter or meta analysis or multicenter study or news or newspaper article or practice guideline or randomized controlled trial or "review")

27. 25 not 26

CHAPITRE III

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉCRITS SCIENTIFIQUES DE 1998 À 2008 SUR LES DIFFÉRENCES DE SEXE ET DE GENDRE DANS LA DOULEUR EXPÉRIMENTALE : PARTIE 2 - LES FACTEURS BIOPSYCHOSOCIAUX PEUVENT-ILS INFLUENCER DIFFÉREMMENT LA PERCEPTION DE LA DOULEUR CHEZ LES HOMMES ET CHEZ LES FEMMES ?

Le but de cette revue systématique était de faire état des connaissances sur les différences de sexe et de genre chez les sujets sains dans la réponse à la douleur expérimentale. Une stratégie électronique effectuée dans plusieurs bases de données a été conçue par une bibliothécaire médicale. Un total de 172 articles publiés entre 1998 et 2008 a été répertorié, analysé et synthétisé. La deuxième série de résultats présentés dans cet article (129 études) a examiné le rôle des différents facteurs biopsychosociaux qui peuvent contribuer aux différences dans la réponse à la douleur chez les hommes et chez les femmes. Les résultats obtenus suggèrent que l'implication des facteurs génétiques, hormonaux et physiologiques est soit absente, soit discordante. Certaines études ont montré que la sommation temporelle, l'allodynie et l'hyperalgésie secondaire seraient plus prononcées chez les femmes que chez les hommes. Les résultats suggérant que les femmes auraient un système endogène inhibiteur moins efficace que les hommes sont mitigés et ne s'appliquent pas nécessairement à tous les types de stimuli douloureux. En ce qui concerne les facteurs psychologiques, la dépression ne semble pas contribuer aux différences de sexe dans la perception de la douleur en laboratoire alors que le rôle de l'anxiété et du stress demeure ambigu. Les facteurs cognitifs et sociaux expliqueraient, du moins en partie, certaines différences de sexe en réponse à la douleur. Enfin, certaines données suggèrent que l'historique personnel pourrait influencer la perception de la douleur chez les femmes. Cependant, ces conclusions doivent être traitées avec prudence, pour diverses raisons méthodologiques. Par ailleurs, certains facteurs/mécanismes demeurent peu étudiés dans le domaine. Il serait également nécessaire d'évaluer et d'améliorer la validité écologique des études en laboratoire chez les sujets sains où un changement de paradigme pourrait être envisageable afin de mieux comprendre les facteurs et les mécanismes qui peuvent contribuer à l'expérience des hommes et femmes qui souffrent de douleurs aiguës ou chroniques.

A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF 10 YEARS OF RESEARCH ON SEX/GENDER
AND PAIN PERCEPTION – PART 2: DO BIOPSYCHOSOCIAL FACTORS ALTER PAIN
SENSITIVITY DIFFERENTLY IN WOMEN AND MEN?

Mélanie Racine^{a,b}, Yannick Tousignant-Laflamme^c, Lorie A. Kloda^d,

Dominique Dion^e, Gilles Dupuis^{a,f}, Manon Choinière^{b,g}

^aDepartment of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal (Quebec) Canada

^bCentre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal (Quebec) Canada

^cÉcole de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Quebec) Canada

^dLife Sciences Library, McGill University, Montreal (Quebec) Canada

^eDepartment of Family Medicine and Emergency, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec) Canada

^fResearch Centre, Montreal Heart Institute, Montreal (Quebec) Canada

^gDepartment of Anaesthesiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec) Canada

Number of text pages of the entire manuscript (including figures and tables): 57

Number of figures: 0

Number of tables: 1

Corresponding author:

Manon Choinière, PhD

CRCHUM – Hôtel-Dieu

Masson Pavilion

3850 St. Urbain Street, Room 8-211

Montreal (Quebec) Canada H2W 1T7

Email: manon.choiniere@umontreal.ca

Telephone: 514-890-8000 Extension 14082

Fax: 514-412-7027

Summary

Ecological validity of laboratory findings in healthy humans about the role of certain biopsychological factors on sex differences in pain perception needs to be assessed/improved.

ABSTRACT

This systematic review summarizes the results of 10 years of laboratory research on pain and sex/gender. An electronic search strategy was designed by a medical librarian to access multiple databases. A total of 172 articles published between 1998 and 2008 were retrieved, analyzed and synthesized. The second set of results presented in this review (129 articles) examined various biopsychosocial factors that may contribute to differences in pain sensitivity between healthy women and men. The results revealed that the involvement of hormonal and physiological factors is either inconsistent or absent. Some studies suggest that temporal summation, allodynia and secondary hyperalgesia may be more pronounced in women than in men. The evidence to support less efficient endogenous pain inhibitory systems in women is mixed and does not necessarily apply to all pain modalities. With regard to psychological factors, depression may not mediate sex differences in pain perception while the role of anxiety is ambiguous. Cognitive and social factors appear to partly explain some sex-related differences. Finally, past individual history may be influential in female pain responses. However, these conclusions must be treated with much circumspection for various methodological reasons. Furthermore, some factors/mechanisms remain understudied in the field. There is also a need to assess and improve the ecological validity of findings from laboratory studies on healthy subjects and perhaps a change of paradigm needs to be considered at this point in time to better understand the factors that influence the experience of women and men who suffer from acute or chronic pain.

Keywords: Sex, gender , pain sensitivity, biological factors, psychological factors, cognitive factors, social factors, past history, healthy subjects, experimental studies, systematic review

Table of contents

1. Introduction	112
2. Methods	113
3. Results	113
3.1 Biological factors	114
3.1.1 Hormonal factors	114
3.1.1.1 Gonadal steroid hormones	114
3.1.1.2 Stress hormone (cortisol)	116
3.1.2 Physiological factors	117
3.1.2.1 Blood pressure (BP) regulation	117
3.1.2.2 Heart rate (HR) and electrodermal reactivity	117
3.1.3 Peripheral sensitization of the nervous system	118
3.1.4 Nociceptive input processing and integration in the CNS	118
3.1.4.1 Central processing of nociception	118
3.1.4.2 Temporal summation (TS) of pain	120
3.1.4.3 Spatial summation (SS) of pain	121
3.1.4.4 Allodynia and secondary hyperalgesia	121
3.1.5 Endogenous pain regulatory mechanisms	122
3.1.5.1 Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs)	122
3.1.5.2 Stress-induced analgesia	124
3.1.6 Other biological factors needing further investigation	125
3.2 Psychological factors	126
3.2.1 Depression	126
3.2.2 Anxiety/stress and anxiety sensitivity	127
3.2.3 Coping style	128
3.2.3.1 Pain catastrophizing	128
3.2.3.2 Adaptive coping strategies	130
3.3 Social factors	131
3.3.1 Gender-specific beliefs/expectations and perceived self-efficacy	131
3.3.2 Experimenter sex	134
3.4 Past history	136
4. Discussion	136
5. Conclusion	140
Conflict of interest	140

Acknowledgements	140
References	141
Tables	155

1. Introduction

Hundreds of laboratory studies on the role of sex in human pain perception have been published between 1998 and 2008, but it is difficult to draw a clear pattern of responses that distinguishes women from men. As shown in our companion review published in a previous issue of *Pain* (Racine *et al.*, submitted to *Pain*), differences in pain sensitivity observed in healthy females (F) and males (M) are not always consistent across different experimental pain modalities or are absent. Clinically, however, it is well-documented that women are more likely than men to report a variety of recurrent pains in multiple body areas which are often described as being more severe and frequent compared to men (Berkley, 1997 ; Fillingim *et al.*, 2009 ; Mogil, 2006 ; Unruh, 1996). Therefore, numerous laboratory studies have been conducted to try to understand the mechanisms underlying these differences (see reviews by Fillingim (2000), Fillingim *et al.*(2009), Mogil (2006), Myers *et al.*(2003), Robinson *et al.*(2001), Rollman *et al.*(2004)).

Until a few years ago, a large majority of studies used the terms “sex” and “gender” interchangeably. However, an important distinction has been made between both terms: “sex” refers to biological differences between women and men according to their reproductive organs, whereas “gender” refers to a broader and more complex psychological, environmental, socio-cultural and political framework which encompasses the characteristics ascribed to each sex that are generally accepted and influenced by society (gender role) (Bernardes, Keogh et Lima, 2008 ; Fillingim, 2001 ; Holdcroft et Berkley, 2006 ; Myers, Riley et Robinson, 2003 ; Nyklicek, Vingerhoets et Van Heck, 1999 ; Wizemann et Pardue, 2001). The Sex, Gender and Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain produced a consensus report to provide practice guidelines for future research (Greenspan *et al.*, 2007). It pointed out that gender should be viewed as a continuum where an individual is somewhere in the range from exclusively masculine to exclusively feminine, while sex refers to the dichotomous concept of being M or F (Greenspan *et al.*, 2007). The authors of these guidelines also suggested that when feasible, both constructs should be examined to derive a better understanding of their relative contribution to the differences in pain reported by F and M.

Over the years, laboratory research has focused on the biological factors that could potentially mediate sex-related differences in pain responses. The role of psychological and social determinants has also been amply investigated. What have we learned in 10 years of laboratory research into the role of these factors on sex differences in pain perception? What is the clinical significance of the findings obtained? To our knowledge, only 1 recent review of the literature (Popescu *et al.*, 2010)³ used a

³ Riley *et al.* (1999) conducted a meta-analysis of studies on pain perception across the menstrual cycle (MC) but did not examine those that included M for comparison.

systematic method (Clarke, 2000 ; Egger, Davey Smith et Altman, 2001) to examine studies on the factors that could account for differences in pain perception between F and M. However, the review by Popescu *et al.* (2010) is limited to only one biological aspect--i.e., pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls (DNICs).

The purpose of the present article is to provide a comprehensive, rigorous and critical summary of the laboratory research between 1998 and 2008 which examined the role of various biological, psychological and social factors that may contribute to sex differences in pain sensitivity in healthy women and men via a systematic approach to review the literature.

2. Methods

This systematic review was conducted according to guidelines from the Centre for Reviews and Dissemination (Centre for et Dissemination, 2009) and the PRISMA Statement (Chou *et al.*, 2009). All procedures employed to retrieve, screen and determine study eligibility are reported in Figure 1 of the companion paper published in a previous issue of *Pain* (Racine *et al.*, submitted to *Pain*). A total of 172 articles published between 1998 and 2008 met the eligibility criteria, but only those that examined the extent to which various biopsychosocial factors may influence sex -related pain perception (--i.e., pain threshold (PTh), pain tolerance (PTol), pain intensity (Plnt) and/or pain unpleasantness (PUnp)) were included in the present paper. Studies that measured biopsychosocial factors but did not assess the significance of interrelations with sex and pain sensitivity were excluded from the review. A total of 129 out of 172 articles that met the above selection criteria were analyzed and synthesized. As mentioned in our companion paper (Racine *et al.*, submitted to *Pain*), it was not possible to use a meta-analytic approach given 1) the nature of the primary objective of our work, 2) the broad scope of the topic, 3) the significant heterogeneity of the study methods, 4) the frequent lack of sufficient or adequate information to calculate effect sizes, and 5) the magnitude of the task of combining a systematic review of 129 articles to a meta-analytic methodology.

3. Results

3.1 Biological factors

Various biological mechanisms have been proposed to explain sex-related differences in pain sensitivity, including hormonal factors and physiological factors. Other possible explanations include sex differences in the central processing of nociceptive information and endogenous pain regulatory mechanisms.

3.1.1 Hormonal factors

3.1.1.1 Gonadal steroid hormones

The most obvious biological factor that primarily distinguishes M and F by its organizational and activational effects and could explain sex differences in pain sensitivity is exposure to gonadal steroid hormones. Compared to M, F have major fluctuations in estrogen and progesterone levels during the different phases of their MC. In contrast, androgens are essential for the development and maintenance of the M reproductive system; they are also present in F but in a much lower quantity (Aloisi, 2003 ; Tousignant-Laflamme et Marchand, 2009). Between 1998 and 2008, there has been a growing amount of literature on the effects of gonadal hormones in human experimental pain sensitivity. No less than 7 review papers on this specific topic have been published since 1999 (Aloisi, 2003 ; Aloisi et Bonifazi, 2006 ; Craft, 2007 ; Craft, Mogil et Aloisi, 2004 ; Fillingim et Ness, 2000 ; Riley *et al.*, 1999 ; Sherman et LeResche, 2006).

Menstrual cycle (MC)

The following sub-section focuses exclusively on human laboratory studies that measured variations in pain perception across the MC in F and included a group of M subjects. Ten studies (al'Absi *et al.*, 1999 ; al'Absi et Petersen, 2003 ; al'Absi, Petersen et Wittmers, 2002 ; Cook *et al.*, 1998 ; Hellstrom et Lundberg, 2000 ; Jones, Zachariae et Arendt-Nielsen, 2003 ; Jones, 2004 ; Kim *et al.*, 2004 ; Kim *et al.*, 2004 ; Lugo *et al.*, 2002 ; Rollnik *et al.*, 2001 ; Thompson *et al.*, 2008)⁴ chose to first compare the effect of MC phase on pain responses in F before examining sex-related differences in pain perception. None of them detected a significant effect of MC.

Four studies directly compared pain sensitivity in M versus F at different times of their MC. Drobek *et al.*(2002) did not observe significant sex difference in PP Th, in any of the MC phases, and this was true irrespective of the testing site. However, these results are questionable considering that menstrual phases were determined only by subject self-reporting. Gazerani *et al.*(2005) examined the effect of MC on sex-related pain responses in a capsaicin model with a daily urine test to confirm ovulation time. Their results showed that, in comparison to M, F reported significantly higher peak PInt and a larger area of brush-evoked allodynia during their menstrual phase (when estrogen is at its lowest level) but not during their luteal phase (when both estrogen and progesterone levels are high). However, this pattern of results was not observed on the other outcome measures (PInt measured by the area under the curve PInt, pain distribution). Kowalczyk *et al.*(2006) measured responses to CP in M and F five times during the MC on two separate occasions (2 sessions X 5 phases). Plasma estradiol

⁴ The study by Isselee *et al.* (2001) was not included in the present review because the data reported in the Results section do not match those reported in the Discussion section.

and progesterone levels were assessed on each occasion, and ovulation was confirmed by a luteinizing hormone surge test. The results showed no significant sex difference for PTh or PTol irrespective of the MC phase. However, the authors acknowledged the lack of statistical power of their study, thereby questioning the validity of their own results. Finally, Smith *et al.* (2006) conducted an elegant study in which they compared pain sensitivity in M versus F in low- and high-estrogen states. The former state corresponded to the follicular phase of the MC. Transdermal micronized estradiol (0.4 mg) was administered daily to F to induce a high-estrogen state. Positron emission tomography (PET) served to examine activation of the μ -opioid neurotransmitter system during sustained deep pain induced by a 5% hypertonic saline injection in the masseter muscle. When F in the low-estrogen condition were compared to M, they showed significantly less regional activation of the endogenous opioid system. When these same F were in the high-estrogen state, the pain stimulus induced regional activation of this neurotransmitter system which was comparable to that observed in M. However, the changes in endogenous opioid tone did not translate into significant differences in the Plnt ratings of M and F whether they were in the low- or high-estrogen state.

Exogenously-administered estrogens

To further understand the role of gonadal hormones in sex-related differences in pain sensitivity, some researchers investigated the effects of oral contraception (OC)⁵ by comparing healthy F who were users (F/OC+) or non-users (F/OC-) to their M counterparts. Eight studies (al'Absi *et al.*, 1999 ; al'Absi et Petersen, 2003 ; Cairns *et al.*, 2001 ; Cook *et al.*, 1998 ; Poudevigne, O'Connor et Pasley, 2002 ; Rollnik *et al.*, 2001 ; Svensson *et al.*, 2003 ; Thompson *et al.*, 2008) chose to first compare the pain responses of F/OC+ and F/OC- before examining sex-related differences in pain perception. All of them showed that the responses of F/OC users and non-users did not differ significantly, irrespective of the type of pain stimulus tested (heat, cold, glutamate, and muscle pain induced by exercise). Four studies directly compared pain perception in M versus F/OC+ and F/OC-. Bragdon *et al.* (2002) reported inconsistent results, depending on the painful stimulus type. When exposed to HP, M subjects exhibited higher PTh and PTol than F/OC- but not if compared to F/OC+. With regard to IP, F/OC+ presented a lower PTh than M and F/OC- while the latter 2 groups were comparable. In a capsaicin pain model, Baad-Hansen *et al.* (2005) observed that F/OC+ reported lower Plnt than F/OC- in the early phase after capsaicin application (2-3 min), and lower pain scores than M in the later phase (5-11 min). The differences did not reach statistical significance for PUnp.

⁵ It should be noted that none of the studies listed in this section took into account the type and nature of OC in their analysis.

Drobek *et al.*(2002) studied the PP Th in the masseter and temporalis muscles and found no differences between M versus F/OC+ and F/OC-. When the same stimulus was applied to the finger, F (OC+ and OC-) had a lower PTh than M but only in their follicular phase. In a more recent study, Kowalczyk *et al.*(2006) examined sex differences in response to a cold pressor test (CPT) in F/OC-, F/OC+ and M. Testing occurred during 5 phases of the MC (menstrual, follicular, ovulatory, luteal, late luteal) and was repeated twice (10 sessions). The 3 groups did not differ significantly in terms of PTh or PTol.

The single study which examined the effects of hormonal replacement therapy (HRT) (Fillingim et Edwards, 2001) found that postmenopausal F on this type of treatment exhibited significantly lower HP Th and Tol than their M counterparts and F not on HRT.

It is important to realize that the sex-related differences in pain sensitivity observed in some of the above studies are of a relatively small magnitude and are not necessarily significant across all pain modalities, tested sites and/or outcome measures. Furthermore, it is difficult to draw clear conclusions from some of them due to methodological limitations with regard to limited sample size, experimental session timing across the MC, nomenclature employed to identify phases in the cycle, and lack of biological markers to track stage of the cycle (e.g., urine testing, blood sample). In such a situation, it is not surprising that the effects of estrogens on pain responses are absent, minimal or inconsistent. For a further discussion of above methodological issues, the reader is referred to papers by Dao and LeResche (2000), Greenspan *et al.*(2007) and Sherman and LeResche (2006).

3.1.1.2 Stress hormone (cortisol)

Research has established that exposure to acute stress may attenuate pain perception (al Absi et Rokke, 1991 ; Janssen, Spinhoven et Brosschot, 2001). We identified four studies published between 1998 and 2008 (al'Absi et Petersen, 2003 ; al'Absi, Petersen et Wittmers, 2002 ; Dixon, Thorn et Ward, 2004 ; Zimmer *et al.*, 2003) that investigated if cortisol, a central component of the stress response, was differentially affected by pain stimulation in F and M healthy subjects.

A study by al'Absi *et al.*(2002) showed that M reported lower PInt than F during and after a CPT but both groups presented a comparable elevation in salivary cortisol concentrations. However, a significant negative correlation was found between pain ratings and cortisol levels in M but not in F. In a subsequent study, al'Absi and Petersen (2003) preceded the CPT by a rest condition or a stress condition (see also Section 3.1.6.2) and confirmed their previous results (al'Absi, Petersen et Wittmers, 2002) but only in the rest condition. Zimmer *et al.*(2003) reported a significantly greater increase in cortisol levels during a CPT in M than F but it did not translate into significant sex differences on the various pain measures used except one (PTol) in the second of a series of two trials. Using the same

type of pain stimulus but a much larger sample size than previous studies, Dixon *et al.* (2004) found that cortisol levels were significantly affected by duration of the stimulus (PTol) in both sexes, and M tolerated pain longer than F. Even when sex differences in PTol times were accounted for statistically, M demonstrated more cortisol reactivity than F. Further research is needed to elucidate the role of variations in adrenocortical activity on sex differences in pain perception.

3.1.2 Physiological factors

3.1.2.1 Blood pressure (BP) regulation

Considerable attention has been paid between 1998 and 2008 to BP, both as a predictor of the pain response (resting BP) and as a consequence of pain experience (BP reactivity) in M and F. Some evidence shows that sex differences in pain sensitivity could be related to the fact that M usually have higher BP and that this elevation in BP could activate pain-modulating mechanisms, such as baroreceptor neural pathways and endogenous opioid systems that, in turn, could reduce pain responses (Bruehl, McCubbin et Harden, 1999 ; Dworkin *et al.*, 1979 ; Ghione, 1996 ; Randich et Maixner, 1984 ; Zamir et Maixner, 1986). We identified a total of 25 studies that examined the relationship between pain sensitivity and resting BP or BP reactivity in M and F.

Table 3.1 shows that most of the studies did not find a differential association between *resting* BP and pain responses in F and M. If we exclude studies that examined sex differences in BP *reactivity* during painful stimulation and obtained inconsistent results for systolic and diastolic BP, about half of the rest found a greater increase in BP reactivity in M than in F while the other half showed comparable BP changes in both sexes. The type of nociceptive stimulus deployed to induce BP changes may explain the discrepancy in the findings, since it is known that different pain stimuli evoke distinct patterns of autonomic reactivity (Streff *et al.*, 2009).

3.1.2.2 Heart rate (HR) and electrodermal reactivity

A large number of studies investigated if HR reactivity to an experimental painful task differs between F and M. Table 2 shows that the majority of them (15/21) found either no HR change or comparable variations in both sexes. The others studies noted significant sex differences but in opposite direction (greater HR increase in M or F). Although a much smaller number of studies examined electrodermal reactivity to experimental pain, all of them except one found no distinctive pattern within sex.

Taken together, the above studies failed to support the view that sex-related differences in pain perception could be accounted for, at least in part, by greater BP, HR and SCL in M than in F.

3.1.3 Peripheral sensitization of the nervous system

Peripheral sensitization, also known as primary hyperalgesia, is an exaggerated response to a painful stimulus that occurs as a consequence of nociceptor sensitization at the periphery. To assess if some sex differences in pain perception could be partly attributed to such a mechanism of action, a total of 8 studies published between 1998 and 2008 compared PP Th after induction of deep pain. Five of them observed a comparable reduction of PP Th in both sexes at the injection site of glutamate (Gazerani *et al.*, 2006 ; Ge, 2005 ; Svensson *et al.*, 2003) or at the muscle site following induction of delayed onset soreness (Dannecker *et al.*, 2003 ; Nie *et al.*, 2005). Ge *et al.* (2004 ; 2006) administered hypertonic saline but did not report any peripheral sensitization to PP at the injection site in both F and M. Similar observations were made by Plesh *et al.* (1998) using a model of jaw exercise-induced pain. In summary, the above results suggest that there would not be sex-related differences in peripheral sensitization to PP following the induction of deep pain.

3.1.4 Nociceptive input processing and integration in the CNS

Differences in cortical processing of noxious information could account for some of the sex-related variation in pain sensitivity. However, the relative role of this factor remains largely unexplored. In contrast, the possibility of differential nociceptive input integration in the CNS, leading to facilitation of excitatory synaptic responses (e.g., wind-up, secondary hyperalgesia), has been studied more extensively between 1998 and 2008.

3.1.4.1 Central processing of nociception

Chapman *et al.* (1999) tested phasic pupil dilation as a physiological marker of preconscious brain activity and found no sex-related differences in healthy volunteers submitted to electrical pain (EP) stimuli of varying intensity. However, brain-evoked potentials were also measured, and M demonstrated significantly greater evoked potential peak amplitude and peak latency than F at 150 ms after the end of stimulation. Nevertheless, this result remains difficult to interpret from a clinical perspective and in view of the fact that no sex difference was noted in PInt.

Three other studies investigated cortical-evoked potentials in healthy subjects submitted to an experimental pain task. Lundstrom *et al.* (2005) administered noxious intranasal trigeminal stimuli and recorded event-related potentials at 6 positions (CZ, PZ, C3, C4, P3 and P4). They reported that F compared to M had significantly larger amplitudes for only the P3 component in both hemispheres in

response to noxious stimulation. Their results also showed that F had overall higher amplitudes and shorter latencies than M. The only hemispheric difference between F and M was shorter latencies for F in the left hemisphere. However, it is important to point out that all these effects were not correlated to the subjects' pain ratings, which also did not differ significantly between F and M. Another study showed comparable P1 latency and magneto-encephalographic amplitude in both sexes after painful esophageal stimulation (Hobson *et al.*, 2005). Chao *et al.* (2007) F had significantly shorter N1 and P1 latencies after the application of HP stimuli on both the upper and lower limbs. P1 and N1-P1 amplitudes for the lower limbs (but not the upper limbs) and PInt were also significantly higher in F. These authors concluded to a faster activation of thermal nociception in F that may be of peripheral or central origin.

In a study of brain function asymmetries, Lugo *et al.* (2002) characterized hemispheric lateralization for HP perception in a large sample of M and F subjects. Their results showed comparable sensory lateralisation in both sexes even though F reported significantly higher Pint scores than M, regardless of the hand.

Four studies compared patterns of brain activation in response to experimentally-induced painful sensations in M and F⁶. The first two (Derbyshire *et al.*, 2002 ; Paulson *et al.*, 1998) undertook PET and both of them demonstrated a considerable degree of overlap between sexes in spatial and PInt patterns of central activation during HP stimulation. However, Paulson *et al.* (1998) observed greater activation in the contralateral thalamus and anterior insula in F subjects during HP who also rated the stimulus as being more painful than in M. This study also showed prefrontal activation in the right hemisphere in M and in the left hemisphere in F. The authors concluded that it was not possible to determine whether these differences in brain activation could be due to sex, perceived PInt or both. To further elucidate this issue, Derbyshire *et al.* (2002) equalized perceived HP Int across all subjects and noted a pattern of activation in the prefrontal cortex which was similar to that recorded by Paulson *et al.* (1998), but they failed to replicate findings in the thalamus, thereby supporting the hypothesis of an association between greater HP sensitivity and thalamic activation in F compared to M.. Contrary to Paulson *et al.* (1998), Derbyshire *et al.* (2002) provided evidence of greater activation of the parietal, SI, SII and insula cortices in M than in F.. In a more recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) study, Moulton *et al.* (2006) reported results in the direction opposite to those in the 2 above studies. Deploying HP stimuli that evoked the same PInt in both sexes, these authors demonstrated regional

⁶ Two often-quoted neuroimaging studies which examined sex differences in response to rectal distension, were not included in the present review because it was not clear in the study by Berman *et al.* (2006) if the induced sensation was painful, while in the study by Kern *et al.* (2001), it was stated that the subjects did not experience pain.

deactivation (rather than activation) in F compared to M, as evidenced by more negative blood oxygenation level-dependent signal responses in the primary sensory and prefrontal cortices. Another fMRI study was carried out by Henderson *et al.* (2008), but it is difficult to draw any conclusions because the authors compared only the fMRI scans of M and F subjects who rated their pain as $\geq 3/10$, thereby introducing, in our opinion, a significant bias in their results, given that no sex difference emerged in the PInt ratings when all subjects were included in the analyses.

In summary, there is clearly not enough brain imaging data at this point to draw firm conclusions that go beyond speculation and more extensive research with fMRI is needed.

3.1.4.2 Temporal summation (TS) of pain

TS is frequently considered in human research as an indicator of central facilitation of noxious stimuli. This phenomenon refers to the progressive augmentation of perceived pain while the intensity of repetitive or constant noxious stimuli remains constant (Granot *et al.*, 2006 ; Price *et al.*, 1977). Animal research (e.g. (Li, Simone et Larson, 1999 ; Price *et al.*, 1978)) has shown that such stimulation induces a progressive increase in the excitability of spinal cord neurons caused by wind-up of nociceptive activity.

Human experiments examining sex-related differences in TS of pain gave rise to 16 studies published between 1998 and 2008. Five of them found no sex difference in TS of HP or PP (Lautenbacher, Kunz et Burkhardt, 2008 ; Lautenbacher *et al.*, 2001 ; Nie *et al.*, 2005 ; Staud *et al.*, 2003 ; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008)⁷. Ayesh *et al.* (2007) reached a similar conclusion with EP although they observed significant differences in some of their outcomes but viewed them as being less meaningful. Seven studies revealed that F exhibited significantly greater TS after repetitive painful stimuli in various modalities, including HP and PP (Defrin, Pope et Davis, 2008 ; Fillingim et Edwards, 2005 ; Fillingim *et al.*, 2005 ; Fillingim *et al.*, 1998 ; Hastie *et al.*, 2005 ; Robinson *et al.*, 2004 ; Sarlani *et al.*, 2004 ; Sarlani et Greenspan, 2002 ; Serrao *et al.*, 2004). This was true not only in terms of reported subjective pain responses (e.g., PInt, PUnp) but also for the TS Th (F<M) of the RIII reflex which is viewed as an objective outcome (Serrao *et al.*, 2004). Hastie *et al.* (2005) submitted 188 healthy subjects to a series of pain tasks and conducted cluster analysis. Their results revealed 4 distinct clusters, one of which was associated with increased TS. The percentage of F (69%) was significantly higher in this cluster compared to M (31%).

⁷ The study by Chesterton *et al.* (2003), which examined the effect of repeated application of PP stimuli, was excluded from the present review because the authors implemented a much longer interstimulus interval (14 trials over 1 h) than those used commonly (1-6 s).

Interestingly, Robinson *et al.* (2004) found that anxiety and sex stereotypes about willingness to report pain explained a significant proportion of variation in the magnitude of TS of pain, and when these 2 factors were controlled in the statistical analysis, sex was no longer a significant predictor of TS. Sarlani *et al.* (2004) did not identify any significant relationship between TS of pain and psychological factors, such as anxiety and depression, in either M or F.

Very few studies have examined if there is a sex difference in TS of chemically-induced MP. Ge *et al.* (2005) investigated the effect of 2 consecutive glutamate injections administered at an interval of 5 min. Their results suggest greater susceptibility to the development of TS in F compared to M. However, the same authors (Ge *et al.*, 2006) failed to replicate this finding in a hypertonic saline-evoked MP model (2 consecutive injections 45 s apart)⁸.

In summary, some evidence indicates that the TS phenomenon of pain is more pronounced in F than in M. However, certain data suggest that this mechanism could be itself modulated by psychological factors influencing pain perception (Fillingim, 2000 ; Robinson *et al.*, 2004).

3.1.4.3 Spatial summation (SS) of pain

SS of pain refers to the ability of the nervous system to integrate nociceptive information from spatially-separated neurons at the same time, the larger the area of stimulation, the more pain being felt (while the painful stimulus remains constant). Only 3 studies between 1998 and 2008 tested the hypothesis that F may require smaller areas of stimulation than M to evoke similar pain responses. Lautenbacher *et al.* (2001) reported no significant difference between F and M in HP Th, irrespective of stimulation area size. Defrin *et al.* (2008) conducted 2 studies in which they observed no effect of sex on the magnitude of SS irrespective of the pain stimulus (HP or CP).

3.1.4.4 Allodynia and secondary hyperalgesia

Allodynia refers to pain produced by a non-noxious stimulus while secondary hyperalgesia is an exaggerated pain response to a nociceptive stimulus. Both phenomena are believed to be the result of a central sensitization process (LaMotte *et al.*, 1991), although it is sometimes difficult to disentangle central from peripheral sensitization or determine if both are involved. We identified 5 studies that compared the development of allodynia and/or secondary hyperalgesia in M and F after cutaneous sensitization. Gazerani *et al.* (2005) noted that F showed a significantly greater area of brush-evoked allodynia after capsaicin sensitization. F were also found to exhibit a significantly larger

⁸ Studies by Cairns *et al.* (2002), Svensson *et al.* (2000) and Ge *et al.* (2006) did not examine sex differences in TS of chemically-induced MP because the second injection was administered after pain induced by the first injection disappeared.

area of secondary pinprick hyperalgesia following glutamate (Gazerani *et al.*, 2006) and capsaicin injection (Gazerani, 2007). After adjusting for estimated gender differences in forearm surface area, Jensen and Petersen (2006) failed to discern a sex difference in areas of secondary pinprick hyperalgesia following capsaicin sensitization but F reported a larger area of brush-evoked allodynia. Pedersen *et al.* (2004) experimentally induced PP, CP and HP in the lower part of the esophagus and showed that F drew significantly larger referred pain areas irrespective of the stimulus, which, according to the authors, reflected sex differences in central pain processing. In summary, some evidence suggests that F are perhaps more inclined to develop allodynia and/or secondary hyperalgesia after cutaneous sensitization than their M counterparts.

3.1.5 Endogenous pain regulatory mechanisms

It is well-known that pain perception is modulated by endogenous pain inhibitory systems, and a good deal of research between 1998 and 2008 was devoted to the role played by them in observed sex-related variations in pain sensitivity.

3.1.5.1 Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs)

DNICs refer to the antinociceptive effects of one source of pain by the application of a noxious stimulus on any parts of the body distant from neuronal excitatory receptive fields. Now referred to as conditioned pain modulation (Yarnitsky *et al.*, 2010), this phenomenon has been repeatedly observed in animals and humans (Villanueva et Le Bars, 1995). DNICs are mediated by spino-bulbo-spinal loops and a final post-synaptic inhibitory mechanism exerting effects on spinal wide-dynamic range neurons (Le Bars, Dickenson et Besson, 1979 ; Le Bars *et al.*, 1992 ; Villanueva, Cadden et Le Bars, 1984).

The human experimental paradigms developed for studying DNICs typically involve measurement of pain reactivity to a painful “test” stimulus before, during and after application of a noxious “conditioning” stimulus to an anatomically remote area of the body. As enumerated in Table 3.3, we identified a total of 17 studies involving 20 experiments which tested the hypothesis that DNICs could be less efficient in F than in M. Sixty percent of these experiments (12/20 :), i.e., Baad-Hansen *et al.* (2005), France and Suchowiecki (1999), Ge *et al.*-1st injection (2004 ; 2006), Lautenbacher *et al.* (2008), Peddireddy *et al.* (2005), Pud *et al.* (2005), Quiton and Greenspan (2007), Rosen *et al.*-Exp#1 and #2 (2008), Tousignant-Laflamme *et al.* (2008) and Weissmann-Fogel *et al.* (2008), failed to confirm this hypothesis. All these experiments found comparable DNIC inhibition in F and M using various types of experimental pain paradigms. It should be pointed out that

Weissman-Fogel *et al.*(2008) did report a sex difference in DNICs but it was no longer significant after statistically controlling for pain catastrophizing (see Section 3.2.3.1)

Arendt-Nielsen *et al.*-Exp#2 (2008), Granot *et al.*(2008) and Serrao *et al.*(2004) observed that DNICs in F subjects were less efficient than in their male counterparts. The results obtained by Arendt-Nielsen *et al.*(2008) merit further comment as they point to the important complexity of sex-related differences in DNIC analgesia. When these authors applied MP (hypertonic saline injection) as the conditioning stimulus and PP as the test stimulus, they noted DNIC analgesia in M but not in F. When the conditioning stimulus was CPT, they observed DNIC analgesia in both sexes but it was significantly more pronounced in M. Finally, when they administered the 2 conditioning stimuli concurrently, DNIC analgesia was comparable in both groups. considerably reduced in M to the point that it was comparable to what was observed in F. These authors (Arendt-Nielsen *et al.* 2008) suggested that the two concurrent stimuli may have counteracted each other, thereby producing less DNIC in M than either of the individual conditioning stimulus. A few studies examined sex differences in DNICs following repetitive nociceptive stimulation--i.e., TS. Serrao *et al.*(2004) reported that activation of DNICs through hand immersion in cold water increased TS of the nociceptive flexion reflex (NFR) in F and M, but the effect was significantly lower in F. Staud *et al.*(2003) demonstrated that DNICs significantly inhibited thermal wind-up pain in M only. However, 2 recent studies (Lautenbacher, Kunz et Burkhardt, 2008 ; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2008) failed to find any significant effect of DNICs on TS.

Ge *et al.*(2004 ; 2006) conducted 2 sets of studies to more closely examine the temporal development of DNICs in M and F. They observed that both groups showed a parallel increase of PP Th after a first injection of hypertonic saline solution. When a second injection was administered in the same session, the hypoalgesic effect did not increase in M but lasted significantly longer than in F. In fact, there was no DNIC inhibition in F after the 2nd injection. The results of these 2 studies contrast with those of Ge *et al.*(2005) who did not succeed in inducing DNICs in either F or M with glutamate injections as the conditioning stimulus. The same was true in experiments by Svensson *et al.*(2003).

In summary, a good number of studies published between 1998 and 2008 argue against sex differences in DNIC analgesia. Others support the hypothesis of a deficient (or absent) DNIC system in F and, when they do, the phenomenon appears complex and not necessarily applicable to all pain modalities.

3.1.5.2 Stress-induced analgesia

It is well-known that acute stress events can reduce pain sensitivity via endogenous opioid and non-opioid systems (Amit et Galina, 1986 ; Sternberg et Liebeskind, 1995 ; Yamada et

Nabeshima, 1995). Sternberg *et al.*(1998) examined if athletic competition is a stressor capable of initiating an analgesic response, and whether this response differs according to sex. Their results revealed that the direction of the response (analgesic or hyperalgesic) depended on the pain stimulus (CPT or HP), the body region tested, and type of athlete (basketball players, fencers, track runners). Sex was not a significant factor in the observed variations. In a subsequent study, Sternberg *et al.*(2001) further investigated different components of competition-induced analgesia (exercise-related stress vs cognitive aspects of competing). After confirming that athletic competition (track runners) resulted in lower CP ratings in both M and F athletes, they showed that independently of athletic status, treadmill running produced analgesia in F but not in M whereas sedentary video game competition had an analgesic effect in M but not in F. The authors, therefore, concluded that the components of competition-induced analgesia were different--i.e., physical exercise in F, and cognitive stress in M. However, these results reached statistical significance only with the CPT and not with the HP modality.

Koltyn *et al.*(2001) compared the effects of maximal and submaximal isometric exercises on PP perception in F and M, and found a consistent analgesic response in the former group as expressed by significantly higher PTh and lower PInt after both types of exercise. In contrast, M only reported lower PInt after maximal isometric exercise. Hoeger Bement *et al.*(2008) did not observe similar sex differences in the magnitude of exercise-induced analgesia after isometric contractions, but they argue that this type of analgesia may be dependent on the pain testing site as well as contraction intensity as they did not study the same experimental parameters as Koltyn *et al.*(2001).

Rhudy and Meagher (2001) used loud noise to elicit stress-induced analgesia and noted sex differences when the study subjects were submitted to radiant HP thereafter. Loud noise exposure resulted in decreased pain scores in F whereas they were increased in M. The authors suggest that this differential effect appeared to be related to the emotional state elicited by noise as they saw that F experienced fear and physiological arousal (SCL, HR) in response to noise while M reacted only with surprise. Bragdon *et al.*(2002) discerned no effect of a laboratory behavioural stress task on HP and IP sensitivity in both F and M. Similar results were obtained by al'Absi and Peterson (2003) in response to a CP task after a public-speaking challenge or a standard condition. Quiton and Greenspan (2007) examined the impact of a strong but not painful electrical stimulus (stress condition) on HP and did not observe any sex difference. However, when these same authors compared the effect of a mild but not painful electrical stimulus (distraction condition), they saw that the magnitude of the distraction-evoked hypoalgesia was significantly greater in M than in F for the sensory but not the affective dimension of pain.

Taken together, the results of the above studies indicate no clear sex difference in regard to stress-induced analgesia. Moreover, the strength of the analgesic response appears to vary according to stressor type and/or components of the stress experience, and may explain the variability of these findings.

3.1.6 Other biological factors needing further investigation ⁹

This section summarizes the results on the role of other biological factors for which one or two human laboratory studies are available. Kim *et al.* (2004) and Fillingim *et al.* (2005) examined if thermal pain responses in healthy F and M were differentially affected by genes known to be involved in nociceptive transmission or opioid analgesia. However, it is difficult to derive helpful conclusions from these results other than research is promising in this field and further studies are needed. The same is true for the role of testosterone although there is general consensus of its protective role in animals (Aloisi, 2003 ; Aloisi et Bonifazi, 2006 ; Craft, Mogil et Aloisi, 2004). It is surprising that so little research has been done in the field of androgens considering that, compared to animals, human have higher concentrations of these hormones which are known to interact with a variety of neuractive agents (e.g., nerve growth factor, amino acids such as gamma aminobutyric acid (GABA), glutamate and other neurotransmitters) that are themselves implicated in pain processing mechanisms at both the peripheral and central nervous system (Aloisi et Bonifazi, 2006 ; Craft, 2007 ; Craft, Mogil et Aloisi, 2004 ; Dao et LeResche, 2000 ; Fillingim et Ness, 2000). Between 1998 and 2008, only 1 laboratory study (Keogh, Mounce et Brosnan, 2007) with humans has been performed in this field and inconclusive results were obtained.

Another understudied but promising area of research is the role of μ -opioid mediated antinociception using brain imaging techniques in healthy F and M humans subjected to a painful stimulation. Zubieta *et al.* (2002) conducted an elegant study in which they demonstrated significant sex differences in the magnitude and direction of the responses of the μ -opioid system in distinct brain areas following the application of an intensity matched, deep painful stimulus. Smith *et al.* (2006) also used a brain imaging technique to compare the perceived intensity of deep pain in M and F in high and low-estrogen conditions (see section 3.1.1.1). F in the latter condition manifested significantly less regional activation of the endogenous opioid system but the observed changes did not translate into significant sex differences in Pint.

Finally, we retrieved only one laboratory study (Marchand et Arsenault, 2002) which examined sex differences in odour-induced modulation of pain. The results suggest that odours may

⁹ This sub-section focuses exclusively on laboratory studies that compared the role of these factors in F and M subjects.

affect HP perception in a sex-dependent manner but it is premature to draw firm conclusions about this understudied mechanism.

3.2 Psychological factors

A large body of research between 1998 and 2008 examined the extent to which psychological factors may contribute to sex differences in pain sensitivity. Considering the importance of depression and anxiety in chronic pain states (Blyth *et al.*, 2001 ; Breivik *et al.*, 2006 ; Ohayon, 2004 ; Ohayon et Schatzberg, 2003 ; Unruh, 1996), many laboratory pain studies have investigated the role of these factors in pain sensitivity in F and M. Several authors have focused on other possible cognitive mediators, such as pain catastrophizing and adaptative coping style.

3.2.1 Depression

Nine laboratory studies (al'Absi *et al.*, 1999 ; Garofalo *et al.*, 2006 ; Keogh et Hardenfeldt, 2002 ; Pinerua-Shuhaibar *et al.*, 1999 ; Quiton, 2008 ; Rhudy et Meagher, 2001 ; Sarlani *et al.*, 2004 ; Wise *et al.*, 2002) investigated the interrelationships between sex, pain sensitivity and depression. In a CPT experiment, al'Absi *et al.*(1999) reported a positive correlation in M but not in F between McGill Pain Questionnaire (MPQ) ratings and scores on the depression subscale of the Profile of Mood State (POMS) (McNair, Lorr et Droppleman, 1992). Using the Depression Anxiety Stress Scale (DASS) (Lovibond et Lovibond, 1995), Keogh and Hardenfeldt (2002) obtained the opposite result--i.e., a positive correlation on the affective scale (but not on the sensory scale) of the MPQ-short form (SF) in F but not in M. Pinerua-Shuhaibar *et al.*(1999) recruited healthy M and F subjects and then screened those who had minor depression to study sex difference in IP ratings. They observed that M and F had comparable pain responses in both the control and depressed groups. Wise *et al.*(2002) noted that sex differences remained significant for PTh and PTol but not for PUnp of HP after controlling statistically for the subjects' depression levels measured by the Beck Depression Inventory (Beck et Steer, 1987). Carter *et al.*(2002) investigated a paradigm in which they experimentally induced depression emotions and examined the effects on PP perception, taking into account the sex of the subjects. Both F and M assigned to this condition exhibited reduced PTol and reported greater PInt than those in the neutral condition. Except for two studies, all the others mentioned above failed to support a differential effect of depression on experimentally-induced pain in F and M.

3.2.2 Anxiety/stress and anxiety sensitivity

The most commonly used instruments in laboratory research to assess dispositional or situational anxiety (or stress) include the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger *et al.*, 1983), the Anxiety subscale of the POMS, the DASS, the Stress Subscale of the Short Adjective Check

List (Mackay *et al.*, 1978), the Stress Symptoms Rating Scale (Naliboff *et al.*, 1991), the Perceived Stress Scale (Cohen, Kamarck et Mermelstein, 1983), the numerical rating scale (NRS) and the VAS.

To explore the relationship between experimental pain and anxiety/stress, several studies examined simple correlation coefficients in M and F and various pain outcomes (PTh, PTol, PInt, PUnp, sensory/affective scores, TS). al'Absi *et al.*(1999), Quiton and Greenspan (2008), Sarlani *et al.*(2004) and Wise *et al.*(2002) found no significant correlation between these pain outcomes and anxiety in both sexes. Other studies (Frot, Feine et Bushnell, 2004 ; Jones *et al.*, 2002 ; Jones, Zachariae et Arendt-Nielsen, 2003 ; Jones, 2004 ; Soetanto, Chung et Wong, 2006) reported a significant correlation between anxiety/stress levels and some pain measures in M but not in F, while Garofalo *et al.*(2006) and Keogh and Herdenfeldt (2002) obtained results in the opposite direction.

Similar inconsistencies were observed when authors employed more sophisticated statistics to analyze their results. Aslaksen *et al.*(2007), Keogh *et al.*(2006), Logan and Gedney (2004), Robinson *et al.*(2004) as well as Wise *et al.*(2002) determined that sex was no longer a significant predictor of some pain responses when anxiety or stress levels were statistically controlled. However, sex remained a significant predictor of PTol in a study by Wise *et al.*(2002). Jones *et al.*(2003) ascertained that when a CPT was performed, M who scored above the median on the STAI-Trait scale reported significantly greater PInt and PUnp and lower PTol than M scoring below the median; no such differences were detected between high- and low-anxious F. That anxiety seems to be a stronger predictor of pain in M was also illustrated by the observation that M with high-anxiety scores were comparable to low- and high-anxious F on all pain outcome measures. However, these authors failed to replicate their findings in a subsequent study except for the variable PTol (Jones, 2004) ¹⁰. Experiments comparing pain perception and anxiety levels before and after maximal and submaximal isometric exercises disclosed no significant sex difference (Hoeger Bement *et al.*, 2008 ; Koltyn *et al.*, 2001). George *et al.*(2006) also reported that STAI-State anxiety and sex were not significant predictors of CP Tol and Int (at Th and Tol). Jones *et al.*(2003) obtained similar results with an HP stimulus. Finally, Campbell *et al.*(2004) adopted a general linear model to examine the contribution of anxiety to sex differences in PInt and PUnp ratings of the IP test and did not find a significant interaction between these variables.

Other studies manipulated anxiety/stress to examine this effect on pain perception in M and F. Carter *et al.*(2002) reported no significant sex differences in PTol and PInt with an emotion-induction technique in which subjects were requested to try to experience anxiety as suggested by a group of statements. Jones *et al.*(2002) investigated the effects of anxiety-evoking instructions and found that

¹⁰ It should be noted that the only difference with the earlier study by Jones *et al.*(2003) was that they categorized their participants as either being high- or low-anxious according to the State Scale rather than the Trait Scale of the STAI.

only F in the anxiety condition had higher peak PInt scores than those in the neutral condition. When they compared both sexes in the anxiety condition, they observed that M had lower PTh than F, indicating again that anxiety could have a stronger effect on pain perception in M. Logan *et al.*(2001) examined the effects of 3 experimental manipulations – cognitive/emotional stress, relaxation and neutral video – and reported that F in the stress condition had greater PInt than their M counterparts.

Finally, a limited number of studies (Jones, 2004 ; Keogh *et al.*, 2006 ; Keogh et Birkby, 1999 ; Thompson *et al.*, 2008) paid specific attention to the concept of anxiety sensitivity (AS), which is defined as a trait tendency to experience fear of anxiety-related sensations (e.g., palpitations, sweating), based on the belief that such symptoms are a sign of impending harm (Reiss *et al.*, 1986). Two of these studies (Jones, 2004 ; Keogh *et al.*, 2006) observed a significant correlation between AS and pain sensitivity in M only. Opposite results were obtained by Keogh and Birkby (1999) and Thompson *et al.*(2008). However, the results of both of these studies reached statistical significance on only one of the outcome measures (sensory subscale of the MPQ) and not on the other ones (PTh, PTol and affective subscale).

In summary, several studies suggest that sex differences in experimental pain perception disappear when controlling for anxiety. However, inconsistent or contradictory results are obtained with regard to the direction of the association between anxiety within sex and across outcome measures.

3.2.3 Coping style

A good number of studies published between 1998 and 2008 examined if M and F differ in their way of coping with pain during experimental nociceptive procedures. Specific attention was paid to the propensity to catastrophize and various types of adaptive coping strategies.

3.2.3.1 Pain catastrophizing

Catastrophizing connotes negative cognitive and emotional thoughts toward pain. According to Sullivan *et al.*(1995), catastrophizing can be viewed as a concept that involves 3 related components: rumination, magnification and helplessness. The 2 former components refer to appraisal processes where individuals focus on and exaggerate the threat value of a painful stimulus while helplessness implies negative evaluation of the ability to deal effectively with pain.

Five studies (Edwards *et al.*, 2004 ; George, Dannecker et Robinson, 2006 ; Jackson, 2007 ; Jackson *et al.*, 2005 ; Jackson *et al.*, 2002 ; Quiton, 2008) measured the overall propensity to catastrophize during different types of experimental pain procedures according to the Catastrophizing Subscale of the Coping Strategies Questionnaire (Rosenstiel et Keefe, 1983). These studies reported

inconsistent patterns of results regarding the relationship between sex, catastrophizing and pain perception. Quiton and Greenspan (2008) and Jackson *et al.* (2002) found no significant correlations in either F or M between pain perception (HP Int and CP Tol) and tendency to catastrophize. Edwards *et al.* (2004) noted that catastrophizing did not mediate the sex differences observed in experimental CP, HP and IP Th and Tol. Jackson *et al.* (2005) conducted a set of 2 studies in which they statistically controlled for catastrophizing levels, and obtained inconsistent results regarding the interaction between this variable and experimental CP responses in M and F. George *et al.* (2006) undertook regression analysis to examine factors which could explain or contribute to CP Tol and Int (at Th and at Tol) and noted that catastrophizing did not significantly contribute to the observed sex differences in experimental pain perception.

Employing the Pain Catastrophizing Scale (Sullivan, Bishop et Pivik, 1995), Sullivan *et al.* (2000) performed regression analysis to test mediational hypotheses, and observed that when the level of catastrophizing was controlled statistically, sex was no longer a significant predictor of CP Int (or duration of pain behaviors). Similarly, Weissman-Fogel *et al.* (2008) replicated these findings by showing that sex differences in DNICs were no longer significant after controlling for pain catastrophizing. Hirsh *et al.* (2008) examined the relationship between sex, catastrophizing and fear of pain before and after a CPT using hierarchical regression analyses and found that sex was significant predictor of PTol but not PTh and PInt. Pain-related fear explained a small but statistically significant variance in all three measures while catastrophizing did not. Path analysis by Thorn *et al.* (2004) determined that the differences between F and M in their responses to CP could be partially attributed to sex disparities in a more general masculinity-femininity personality trait (emotional vulnerability) (see Section 3.3.1). This factor acted as a better predictor of sex difference in pain responses than pre-CPT catastrophizing thinking. Path analysis by Dixon *et al.* (2004) revealed that emotional vulnerability partially mediated sex differences in PTol, PInt and PUnp through catastrophic thinking during the CPT.

In summary, the results of the above studies suggest that catastrophizing thinking may partially mediate sex differences in pain sensitivity but this factor could itself be modulated by other psychosocial variables, such as personality trait.

3.2.3.2 Adaptive coping strategies

Various types of cognitive strategies can be adopted to manage pain. They include diverting attention, focusing on or reinterpreting pain sensations, coping self-statements, suppression of pain-related thoughts and praying/hoping. Jackson *et al.* (2002) and Thompson *et al.* (2008) identified some sex differences in the repertoire of strategies used by M and F. They discerned that M tended to divert

their attention in the presence of a pain stimulus while F focused more on reinterpreting pain sensations. Jackson *et al.*(2005), Quilton and Greenspan (2008) and Sullivan *et al.*(2000) failed to replicate these observations, but the experimental pain paradigms were different. Fillingim and Edwards (2005) measured PP Th in M and F and type of coping strategies (active vs passive). They noted that passive coping was more common in F than in M. Separate multiple regression analyses for F and M revealed that active coping was a significant predictor of PTh in M but passive coping did not explain a significant proportion of the variability in F PTh.

In a first study of a set of two, Jackson (2005) investigated experimental coping manipulation in which subjects had the opportunity to interact or not with an empathetic reflecting experimenter during a CPT (transaction vs no transaction). In the second study, the authors adopted the same experimental design but added 3 additional conditions in which the subjects were encouraged by the experimenter to 1) divert attention away from pain, 2) reinterpret painful sensations as neutral sensations, or 3) continue to tolerate the pain. As expected, F had lower PTol levels than M, but were not more likely to engage in interpersonal transactions with the experimenter. However, when F did, they were found to be more pain-focused in their interactions than M (Study 1). In study 2, F were encouraged by the experimenter to use adaptative coping strategies and they exhibited greater PTol compared to conditions in which they were not given this opportunity. Interestingly, their PTol levels were comparable or exceeded those observed in M in the same conditions. In a more recent study, Jackson (2007) added an additional condition to the above experimental design in which the experimenter magnified the negative affective aspects of pain. The results showed that PTol in M were not influenced by the different conditions while it was the case for F. Taken together, these results suggest that the nature of interpersonal interactions with the experimenter may have a greater influence in F than in M on pain coping tolerance.

In a series of recent studies, Keogh *et al.*(2006 ; 2005 ; 2000 ; 2002) examined the effects of different types of coping instructions on experimentally-induced pain in M and F. When subjects were instructed to either pay attention to a CP stimulus or to avoid it, no sex effect was evident for all pain responses (e.g., PTh, PTol, PInt) (Keogh, Hatton et Ellery, 2000). In a subsequent study (Keogh et Herdenfeldt, 2002), subjects were instructed to focus specifically on the sensory or affective components of the CP stimulus. Sensory focusing had a beneficial effect only in M (lower sensory MPQ-SF scores, higher PTh and PTol). In contrast, emotional focusing had a negative effect in F although this was only true for affective MPQ-SF scores. In a similar experimental paradigm where subjects were asked to either accept pain or try to control it (acceptance-based versus control-based coping), Keogh *et al.*(2005) observed that the former type of instructions reduced affective CP scores

in F only. However, results did not reach statistical significance in any other pain measures and Keogh *et al.* failed to replicate their findings in a subsequent study (Keogh *et al.*, 2006).

Mitchell *et al.* (2006) tested 3 types of distraction strategies in M and F during an experimental CP procedure. The condition included an arithmetic task, an audiotaped comedy show or a musical choice selected by participants. They observed no interaction between sex and the type of distraction used for CP Tol or Int. Kenntener-Mabiala *et al.* (2007) also were interested in the attentional focus principle in M and F who were submitted to an experimental PP task. Subjects were asked to focus either on 1) pictures (positive, negative, neutral), 2) sensory pain, or 3) affective pain. Their results showed significant sex differences where F in the picture-focusing group reported lower PInt compared to those in the affective pain group. No significant attentional effect on pain perception was noted in M. Another Kenntner-Mabiala *et al.* (2007) study investigated if changes in tempo and mode of classical music could affect HP perception in both sexes. They observed that F but not M exhibited higher PInt and PUnp ratings according to the fast music tempo compared to slow music tempo.

In conclusion, coping style seems to contribute to gender differences in an experimentally-induced pain task. Several studies suggest that F tend to cope better with pain when they employ pain attentional focus or reinterpreting pain sensation strategies whereas distraction may be more efficient in M. There is also some evidence that the nature of the interpersonal interactions with the experimenter could have a positive influence on PTol in F but not in M.

3.3 Social factors

3.3.1 Gender-specific beliefs/expectations and perceived self-efficacy

Gender-specific beliefs and expectations about pain, which are partly acquired through social learning have been proposed to act as potential factors contributing to differences in pain perception in F and M. Gender role broadly refers to a socially-accepted set of characteristics ascribed to each sex. With regard to pain, feminine role is stereotypically associated with greater willingness to report pain, whereas the expected masculine role is more related to stoicism (Fillingim, 2001). Between 1998 and 2008, 13 studies (Dixon, Thorn et Ward, 2004 ; Fillingim *et al.*, 2002 ; Kunz, Gruber et Lautenbacher, 2006 ; Lowery, Fillingim et Wright, 2003 ; Myers *et al.*, 2001 ; Nayak *et al.*, 2000 ; Pool *et al.*, 2007 ; Robinson *et al.*, 2003 ; Robinson et Wise, 2004 ; Robinson *et al.*, 2004 ; Sanford *et al.*, 2002 ; Thorn *et al.*, 2004 ; Wise *et al.*, 2002) used questionnaires, video observations or laboratory manipulations to investigate the relationship between gender role and pain experience in M and F subjects.

With the Bem Sex Role Inventory (Bem, 1974), a measure of gender-related personality trait (masculinity-femininity), Myers *et al.* (2001) found, in a set of hierarchical regression analyses, that sex was a predictor of CP Th while gender role or interaction term (gender role by sex) did not explain a

significant proportion of the variation on this measure. For PTol, they observed that when gender role was first entered into the model, both sex and gender role were significant independent predictors. However, when gender role was entered second in the regression, its contribution was no longer statistically significant (neither was interaction term), suggesting that gender role socialization did not independently explain the sex differences seen in CP Tol.

Sanford *et al.*(2002) adopted the Extended Personal Attributes Questionnaire (EPAQ) (Spence, Helmreich et Holahan, 1979) to assess positive and negative masculinity-femininity traits. M and F were found to differ significantly on only 1 of the EPAQ subscales (positive feminine gender role). When the scores obtained on this scale were entered into a regression analysis model in combination with pain appraised as a threat (as opposed to a challenge), sex was no longer a significant predictor of CP Tol, indicating that these 2 factors may partly mediate the relationship between sex and PTol. Two other studies (Dixon, Thorn et Ward, 2004 ; Thorn *et al.*, 2004) tested a path analytical model to investigate whether the gender role personality trait (standard or modified version of the EPAQ) contributes to or mediates the relationship between CP and gender. Both studies determined that the masculinity-femininity scale was a significant predictor in their model, but in a different manner. It is noteworthy that lower scores on the masculinity-femininity scale are thought to indicate emotional vulnerability whereas higher scores signify emotional stability. Thorn *et al.*(2004) reported that emotional vulnerability was a central mediating factor in the sex differences in CP Tol and Int. On the other hand, Dixon *et al.*(2004) observed that emotional vulnerability acted as an indirect mediator through catastrophizing (see Section 3.2.4.1) to predict sex differences in CP Tol, Int and Unp.

Another questionnaire assessed subjects' views of typical M and F with respect to pain sensitivity, pain endurance and willingness to report pain is Gender Role Expectations of Pain (Robinson *et al.*, 2001). Wise *et al.*(2002) and Robinson *et al.*(2004) used the "stereotypical willingness to report pain" scale in their regression model and obtained similar results. Wise *et al.*(2002) found that when gender role was controlled, sex was no longer a significant predictor of PTh and PUnp but remained significant for PTol (6% of variance). Robinson *et al.*(2004) examined the gender role influence on TS in M and F. Their results also showed that sex was no longer a significant predictor of TS magnitude when stereotypical willingness to report pain and anxiety (see Section 3.2.2) were entered into a regression model. Pool *et al.*(2007) (study 2) recently examined an EP task in M and F who scored in the top and bottom third on gender group identification, i.e., "ideal men" or "ideal women". These authors observed that only high-identifying M (top third) presented greater PTol (but not PTh) compared to low-identifying M (bottom third) or F (top and bottom third).

Nayak *et al.*(2000) investigated beliefs about appropriate pain responses in same-sex subjects in relation to CP in F and M. The results of regression analyses indicated that gender beliefs about appropriate pain responses, sex (M or F) and culture (India or USA) were not significant predictors of PInt. For PTol, sex and culture were not significant predictors whereas PInt accounted for a majority of variance, and beliefs about appropriate pain responses predicted an additional small (5%) proportion of variance, suggesting that when participants considered pain expression to be less appropriate, they exhibited higher PTol. Kunz *et al.*(2006) examined if M and F differed according to their facial expressions when they were submitted to an experimental pain task. These authors did not find significant sex differences for HP perception. They reported that both M and F were comparable with regard to facial expressions of pain during an HP task at painful Int.

Robinson *et al.*(2003) gave different sets of instructions to manipulate gender role performance expectations. During a CPT, subjects were either told that 1) typical M/F could tolerate pain for 30 s, 2) lasting time was 90 s for typical M/F, or 3) they received no information about performance. In the latter condition, M were reported to have higher PTol and lower PInt than F. Moreover, this difference in pain perception disappeared when they received information about expected performance (30 or 90 s). Fillingim *et al.*(2002) gave another set of instructions to manipulate sex-related perceived ability to tolerate IP. Prior to the pain task, when M subjects were told that F would tolerate more pain because of their autonomic nervous system (feminine condition), they exhibited higher PTol compared to their M counterparts who were told the opposite (masculine condition) or to F irrespective of the instructions they were given. However, these sex differences were only noted for PTol. When the association between self-reporting and PTol was examined, they found that for M in the feminine condition, motivation was positively correlated with higher PTol to IP at post-task.

Lowery *et al.*(2003) suggested that motivation could act as a mediating factor between gender role expectancies and PTol. They hypothesized that monetary incentive manipulation would produce greater effects among F than M subjects because the latter group has higher endogenous motivation with respect to the demands of stereotypical M gender role. No main effects or interactions with monetary incentive instructions were detected for CP Th, Tol or MPQ ratings in either sex. The only significant observation was PInt at Tol, where M in the high-incentive condition had lower ratings than those in the low-incentive condition; the opposite pattern was noted for F.

In light of the above studies, manipulation of gender expectations seems to influence pain perception in both F and M. It is reasonable to conclude that gender role expectancies probably play a significant role, explaining M and F differences in experimental pain perception. Masculinity-

femininity trait (e.g., emotional vulnerability) and perceived identification according to typical M/F stereotypes (e.g., willingness to report pain) seem to alter PTol, PInt and PUnp.

Other authors examined if perceived self-efficacy, a concept which is conceptually linked to gender-specific beliefs/expectations, may contribute to explain sex differences in experimental pain perception. The concept of self-efficacy, which may be, at least in part, influenced by social factors, is defined as a general expectation that one can successfully perform behaviours necessary to produce a successful outcome (Bandura, 1997). Jones and Zachariae (2004) did not find a significant gender difference in the correlation between efficacy/control beliefs and CP responses. Jackson et al.(2002) measured perceived physical self-efficacy (i.e., expectations about one's overall physical capabilities) and task-specific efficacy (i.e., beliefs about one's abilities to cope successfully with an upcoming painful stimulation) and found that F reported significantly lower levels of perceived self-efficacy, reduced PTol to CP and increased PInt. After controlling for self-efficacy beliefs, gender was no longer a significant predictor of PTol and PInt.

Goldberg et al.(2000) manipulated perceived self-efficacy by creating a cognitive set of success or failure aimed at influencing subsequent CP responsiveness and found that experiencing success did not influence pain perception in F while it increased PTol and reduced PInt ratings in M. In contrast, experiencing failure augmented PTol in F and PInt in M, indicating that F may react differently to success/failure than M. However, the results of this study must be interpreted with caution due to some questionable methodological issues. Considering the relatively small number of studies in this field, more research is needed to elucidate the role of perceived self-efficacy in the way women and men react to pain.

3.3.2 Experimenter sex

As mentioned previously, M and F evolve in a social context endorsing "stereotypical" roles according to their gender. As a result, both M and F may display different responses towards a painful stimulus, depending on the sex of the experimenter who runs the experimental session. This issue was examined by analysis of variance (ANOVA and/or MANOVA) in a total of 13 recent studies. The results on most outcomes suggest no significant interaction between experimenter's and participants' sex for PTh (Essick *et al.*, 2004 ; Fillingim *et al.*, 2002 ; Fillingim, Edwards et Powell, 1999 ; Kallai, Barke et Voss, 2004), PTol (Carter *et al.*, 2002 ; Fillingim *et al.*, 2002 ; Fillingim, Edwards et Powell, 1999 ; Jackson *et al.*, 2005 ; Thorn *et al.*, 2004), PInt (Carter *et al.*, 2002 ; Fillingim *et al.*, 2002 ; Gijsbers et Nicholson, 2005 ; Jackson *et al.*, 2005 ; Kallai, Barke et Voss, 2004 ; Thorn *et al.*, 2004 ; Weisse, Foster et Fisher, 2005) and PUnp (Aslaksen *et al.*, 2007 ; Fillingim *et al.*, 2002 ; Thorn *et al.*, 2004 ; Weisse, Foster et Fisher, 2005). Kállai *et al.*(2004) also investigated the possible interaction

between participants' sex and professional status (low versus high) of the experimenter and did not find a significant difference on any pain sensitivity measures.

In contrast, Gijsbers and Nicholson (2005) observed that M showed significantly higher mean PP Th when they were tested by a F compared to a M experimenter, whereas no such difference was seen in F. On the other hand, Kallai *et al.* (2004) reported that both M and F participants had higher CP Tol when they were tested by an experimenter of the opposite sex. Sternberg *et al.* (2001)¹¹ obtained similar results in F subjects only for CP Int and Unp whereas they recorded lower pain responses when tested by an experimenter of the opposite sex. Aslaksen *et al.* (2007) also observed that only M who were tested by an F experimenter showed less HP Int. These authors conducted a second set of multiple regression analysis and found that the interaction term "M subjects" by "F experimenters" was a significant predictor of PInt but not PUnp.

An interesting study by Braid and Cahusac (2006) examined if pain responses vary according to sex when another participant of the same or opposite sex applied a PP algometer on their sternum. Their results also showed no significant interaction between the subjects' and the administrators' sex for either PP Th or Tol. Brown *et al.* (2003) failed to discern a significant difference regarding CP ratings between M and F who were supported by a friend or by a stranger when the task was administered. The authors also examined sex differences according to the kind of support received (active, passive or limited interaction) and, again, there was no significant interaction. McClelland and McCubbin (2008) administered the MPQ-SF to M and F who were accompanied or not by a same-sex friend on a CP task. Their results showed a significant interaction where F with a same-sex friend present during the experimental pain task reported significantly greater PInt compared to those who were alone. The results were in the opposite direction for M. These authors also suggested that F participants with a same-sex friend reported higher affective pain ratings compared to M participants with a same-sex friend.

In summary, the actual literature does not clearly support experimenter sex as a possible factor that could explain sex differences in experimentally-induced pain. However, studies which did report some differences in M and/or F participants seemed to agree that subjects were performing better (i.e., had higher PTol or lower mean PInt) on a laboratory pain task when they were tested by an experimenter of the opposite sex. There is actually no clear evidence regarding the influence of supportive others in M and F responsiveness to pain.

¹¹ It is noteworthy that because of the imbalance of experimenter gender, Sternberg *et al.* (2001) conducted their analysis only in women with athletic status who were compared to M (athletes and non-athletes). Also, their sample size was relatively small.

3.4 Past history

Very little research has investigated the role of familial pain models, history of childhood sexual and/or physical abuse and recent pain episodes reported by healthy M and F undergoing an experimental pain task, but this could be relevant from a clinical point of view.

Fillingim *et al.*(1999) examined the relationship between HP and numbers of clinical pain episodes reported by healthy M and F over the past month. They found that F who reported higher levels of clinical pain had lower PTh and PTol compared to their F counterparts, while no such differences were observed in M. Hellström and Lundberg (2000) explored the relationship between CP Th and frequencies of common pain symptoms (headache, neck or shoulder pain and back pain). They also found that F who reported more frequent pain symptoms exhibited lower PTh than those with less pain episodes. No such relationship was noted for M.

To our knowledge, Fillingim *et al.*(2000) performed the only study between 1998 and 2008 that examined sex differences in experimental pain perception and familial pain. In this study, subjects with a family history of at least 2 types of pain (rather than measured by number of family members) were considered to have a positive familial history (FH+) of pain. The authors detected a significant interaction where F with FH+ had lower HP Th and PTol than F with FH-; no-difference emerged in M subjects. Fillingim and Edwards (2005) investigated the possible influence of history of childhood sexual and/or physical abuse in sex-related experimental pain responses. Their results showed no significant interaction between sex and history of abuse for IP and HP perception. However, for TS of HP, they observed that F with a positive history of abuse reported lower PInt (at 52°C) and lower PUnp (at 49°C and 52°C) than those with no history of abuse, suggesting a decrease in pain sensitivity in the former group. No such difference was seen between the two groups of M or on any pain measures.

In summary, some experimental evidence suggests that individual past history may influence pain perception in F but not in M. However, the literature needs to be enriched before drawing any strong conclusion about the importance of past life experiences as a possible mediating factor in the relationship between experimentally-induced pain and sex.

4. Discussion

Between 1998 and 2008, more than 125 laboratory studies examined the role of various biopsychosocial factors in sex/gender differences in experimentally-induced pain perception. We conducted a comprehensive systematic review of the literature on this subject, and our results can be summarized as follows:

- Biological factors: The experimental evidence that genetic, hormonal (estrogens, androgens, stress hormone) and physiological factors (BP regulation, HR and electrodermal reactivity) may contribute to sex-related differences in pain sensitivity in healthy subjects is either of small magnitude, insufficient, inconsistent or absent. Among peripheral and CNS mechanisms, some studies suggest that the phenomena of TS of pain, allodynia and secondary hyperalgesia could be more pronounced in F than in M which might indicate that central sensitization is augmented in healthy F. Other mechanisms, such as peripheral sensitization and SS of pain, do not appear to be involved. Although many studies have tested the hypothesis that endogenous pain inhibitory systems (DNICs, SIA) could be less efficient in F than in M, the experimental evidence to support it is mixed and does not necessarily apply to all pain modalities.
- Psychological factors: It does not appear that depression mediates some of the observed sex differences in experimental pain perception while the role of anxiety is ambiguous. With regard to anxiety or AS, inconsistent and contradictory results are reported about the direction of the association between these factors and pain sensitivity within sex. With regard to coping style, catastrophizing could partially mediate sex differences in pain sensitivity, but more important psychosocial variables, such as masculinity-femininity personality trait, may also be involved. Adaptive coping strategies also seem to have a significant role where F may cope better with laboratory pain when they are using pain attentional focus or reinterpreting pain sensations strategies while distraction may be more efficient in M. There is also some evidence the nature of the interpersonal interactions may exert a greater positive influence on pain coping and tolerance in F than in M.
- Social factors and past history: Manipulation of gender expectations seems to influence experimental pain perception in both F and M. It is reasonable to conclude that gender role expectancies, masculinity-femininity trait (e.g., emotional vulnerability) and perceived identification according to typical M/F stereotypes (e.g., willingness to report pain) may each explain, at least partly, sex-related differences in pain sensitivity. No clear evidence supports a central role of experimenter sex in differences between F and M. When this is the case, there is some agreement that healthy subjects perform better (e.g., higher PTol, lower PInt) if they are tested by an experimenter of the opposite sex. Finally, some experimental evidence indicates that past history (recent pain episodes, familial pain model, history of childhood sexual abuse) may influence pain sensitivity in F but not in M although the results are not consistent on all outcome measures.

The above conclusions must be treated with much circumspection for the following reasons. Firstly, some studies (e.g. (Chapman *et al.*, 1999 ; Henderson, Gandevia et Macefield, 2008 ; Lundstrom *et al.*, 2005 ; Smith *et al.*, 2006 ; Zimmer *et al.*, 2003 ; Zubieta *et al.*, 2002)) were successful in identifying certain explanatory factors and/or underlying mechanisms but their findings did not translate into significant sex differences in pain responses (e.g., F=M for PInt). Secondly, many studies reported statistically significant sex differences in pain sensitivity but these differences were often of a small magnitude and were not necessarily significant across all pain modalities (e.g., CP, HP, PP, IP, EP), tested body sites and/or outcome measures (PTh, PTol, PInt, PUnp). Thirdly, it is important to consider that when sophisticated models of statistical analysis are used to assess the relative contributions of various factors, the percentage of explained variance remains very small. In such a context, the relevance of some of the observed results may be viewed as questionable, not only from an experimental but also from a clinical point of view. Finally, the available findings for some of the hypothesized factors/mechanisms are based only on a very small number of studies with limited sample sizes and/or divergent methods so that it is very difficult for not saying impossible to derive reliable and useful conclusions. In the light of all these considerations, it is not surprising that the effects of some biopsychosocial factors are inconsistent, minimal or absent.

Some of our conclusions are somewhat different from those published recently by Fillingim *et al.*(2009). One of the reasons might be that we took a systematic approach to review the literature. We also chose to restrict our review only to studies involving both healthy F and M to summarize the research in this field. Finally, we applied a thorough methodology to critically examine the role of biopsychosocial factors in sex -related differences in experimental pain. Popescu *et al.*(2010) recently published an excellent systematic review of the literature on sex differences in pain modulation by DNICs in which they statistically quantified the range of observed differences. As mentioned before, it was not possible to adopt a similar approach due to the large number of factors/mechanisms that we wished to cover in the present review. Nevertheless, our conclusions about sex-related differences in DNIC modulation are not that different from those of Popescu *et al.*(2010).

As mentioned in our companion paper published in the previous issue of *Pain* (Racine *et al.*, submitted to *Pain*), the present article has some limitations. Our search was limited to the English language which may have led to a bias against publications in other languages and thereby restrains the generalizability of our conclusions to different cultural groups. It is also important to note that potentially-relevant articles may have been excluded if they did not expressly contain the terms “pain,” “sex,” “gender,” “males,” “men,” “females” and “women” in their abstract/subject headings/title.

However, the present systematic review included more studies than any previously-published papers and this can be seen as a strength.

Despite the limitations of the present systematic literature review, our results raise several important questions. In the mid-1990s, three important papers (Berkley, 1997 ; Fillingim et Maixner, 1995 ; Unruh, 1996) paved the way for an entire series of studies on sex variations in pain perception. Between 1998 and 2008, we retrieved 129 studies on the role of biopsychosocial factors, and a plethora of review papers has been published since then (Aloisi, 2003 ; Aloisi et Bonifazi, 2006 ; Barsky, Peekna et Borus, 2001 ; Berkley, Zalcman et Simon, 2006 ; Bernardes, Keogh et Lima, 2008 ; Bruhl, McCubbin et Harden, 1999 ; Craft, 2003 ; Craft, 2007 ; Craft, Mogil et Aloisi, 2004 ; Dao et LeResche, 2000 ; Fillingim, 2000 ; Fillingim, 2005 ; Fillingim *et al.*, 2009 ; Fillingim et Ness, 2000 ; Holdcroft, 2007 ; Jones et Zachariae, 2002 ; Meana, 1998 ; Myers, Riley et Robinson, 2003 ; Nielsen, Staud et Price, 2009 ; Popescu *et al.*, 2010 ; Riley *et al.*, 1998 ; Riley *et al.*, 1999 ; Rollman *et al.*, 2004 ; Sherman et LeResche, 2006 ; Vallerand et Polomano, 2000 ; Wiesenfeld-Hallin, 2005). What have we learned in these 10 years of laboratory research? There is no doubt that innovative human experimental models that better mimic clinical pain have been developed and contributed to increase our knowledge in the field. Furthermore, some factors/mechanisms which may contributed to sex differences in healthy subjects remain understudied (e.g., genetic factors, opioid receptor-mediated nociception) and certainly merit further investigation using stimuli which induce deep, tonic, and relatively long-lasting pain (e.g., capsaicin, glutamate, hypertonic saline, ischemic pain). The number of studies which used neuroimaging techniques is also very small, and this methodology offers a promising research avenue. However, when we consider the overall quantity of studies which have been done in the field, it remains that the sum of *really new knowledge* that has been generated over this decade is rather restricted. More importantly, the clinical impact of all the results of these laboratory studies is somewhat limited. In fact, it could be argued that we are still very late in identifying the biopsychosocial factors that explain sex/gender differences in clinical pain states and how they may impact on analgesic treatment in women and men.

In light of the above considerations, we can question ourselves about the relevance of pursuing research on healthy subjects at least in some areas. If we do so, we must refine and standardize our experimental models to avoid methodological disparities, assure high quality paradigms, and ensure a greater likelihood of translating the findings to the clinic. More studies should also be done in pain centers and community settings to assess whether (and to what degree) findings from laboratory studies in university students of young age support those obtained in patient populations that suffer from acute or chronic pain of different origins. In our companion paper (Racine *et al.*, submitted to Pain), we discussed several methodological issues, and we made the 4 following

recommendations and suggestions for future research: 1) laboratory studies on sex/gender-related differences in pain perception should not only be performed on healthy volunteers of various ages but also on participants with painful pathologies, 2) primary and secondary outcomes should be defined beforehand, and 3) sample size should be estimated as a function of primary outcome and an effect size of clinical significance. However, it is clear that other avenues must also be explored.

5. Conclusion

The results of our systematic literature review suggest that pain sensitivity in healthy F and M could be altered differently by some biopsychosocial factors. However, this conclusion must be treated with circumspection for various methodological reasons. Although some areas remain understudied in this field of research, there is a need to assess and improve the ecological validity of findings from laboratory studies on healthy subjects, and perhaps a change of paradigm needs to be considered at this point in time to better understand the factors/mechanisms which influence the experiences of women and men who suffer from acute or chronic pain.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

Acknowledgements

Mélanie Racine was a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Strategic Training Fellow in Pain: Molecules to Community (PM2C). This work was supported by grants from the Foundation of the Montreal Heart Institute and the Foundation of the CRCHUM to Dr. Manon Choinière. The authors thank Miss Maryse Ménard for her help in the preparation of this manuscript and Mrs. Susanne Bordeleau for having put together the table and preparing the list of references. Thanks are also due to Mr. Ovid M. Da Silva for manuscript review and editing

REFERENCE LIST

- al'Absi, M., T. W. Buchanan, A. Marrero et W. R. Lovallo. 1999. «Sex differences in pain perception and cardiovascular responses in persons with parental history for hypertension». *Pain*. vol. 83, no 2, p. 331-338.
- al'Absi, M., C. R. France, C. Ring, J. France, A. Harju, D. McIntyre et L. E. Wittmers. 2005. «Nociception and baroreceptor stimulation in hypertension-prone men and women». *Psychophysiology*. vol. 42, no 1, p. 83-91.
- al'Absi, M., et K. L. Petersen. 2003. «Blood pressure but not cortisol mediates stress effects on subsequent pain perception in healthy men and women». *Pain*. vol. 106, no 3, p. 285-295.
- al'Absi, M., K. L. Petersen et L. E. Wittmers. 2002. «Adrenocortical and hemodynamic predictors of pain perception in men and women». *Pain*. vol. 96, no 1-2, p. 197-204.
- al Absi, M., et P. D. Rokke. 1991. «Can anxiety help us tolerate pain?». *Pain*. vol. 46, no 1, p. 43-51.
- Aloisi, A. M. 2003. «Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity». *Clin.J.Pain*. vol. 19, no 3, p. 168-174.
- Aloisi, A. M., et M. Bonifazi. 2006. «Sex hormones, central nervous system and pain». *Horm.Behav*. vol. 50, no 1, p. 1-7.
- Amit, Z., et Z. H. Galina. 1986. «Stress-induced analgesia: adaptive pain suppression». *Physiol Rev*. vol. 66, no 4, p. 1091-1120.
- Arendt-Nielsen, L., K. A. Sluka et H. L. Nie. 2008. «Experimental muscle pain impairs descending inhibition». *Pain*. vol. 140, no 3, p. 465-471.
- Aslaksen, P. M., I. N. Myrbakk, R. S. Hoifodt et M. A. Flaten. 2007. «The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli». *Pain*. vol. 129, no 3, p. 260-268.
- Ayesh, E. E., T. S. Jensen et P. Svensson. 2007. «Somatosensory function following painful repetitive electrical stimulation of the human temporomandibular joint and skin». *Exp.Brain Res*. vol. 179, no 3, p. 415-425.
- Baad-Hansen, L., H. F. Poulsen, H. M. Jensen et P. Svensson. 2005. «Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)». *Pain*. vol. 116, no 3, p. 359-365.
- Bandura, A. 1997. *Self-efficacy: The exercise of control*. New-york Freeman.

- Barsky, A. J., H. M. Peekna et J. F. Borus. 2001. «Somatic symptom reporting in women and men». *J.Gen.Intern.Med.* vol. 16, no 4, p. 266-275.
- Beck, A. T., et R. A. Steer. 1987. *Beck Depression Inventory Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Bem, S. L. 1974. «The measurement of psychological androgyny». *J.Consult Clin.Psychol.* vol. 42, no 2, p. 155-162.
- Berkley, K. J. 1997. «Sex differences in pain». *Behav.Brain Sci.* vol. 20, no 3, p. 371-380.
- Berkley, K. J., S. S. Zalcman et V. R. Simon. 2006. «Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* vol. 291, no 2, p. R241-R244.
- Bernardes, S. F., E. Keogh et M. L. Lima. 2008. «Bridging the gap between pain and gender research: a selective literature review». *Eur.J.Pain.* vol. 12, no 4, p. 427-440.
- Blyth, F. M., L. M. March, A. J. Brnabic, L. R. Jorm, M. Williamson et M. J. Cousins. 2001. «Chronic pain in Australia: a prevalence study». *Pain.* vol. 89, no 2-3, p. 127-134.
- Bragdon, E. E., K. C. Light, N. L. Costello, A. Sigurdsson, S. Bunting, K. Bhalang et W. Maixner. 2002. «Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD». *Pain.* vol. 96, no 3, p. 227-237.
- Braid, L., et P. M. Cahusac. 2006. «Decreased sensitivity to self-inflicted pain». *Pain.* vol. 124, no 1-2, p. 134-139.
- Breivik, H., B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen et D. Gallacher. 2006. «Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment». *Eur.J.Pain.* vol. 10, no 4, p. 287-333.
- Brown, J. L., D. Sheffield, M. R. Leary et M. E. Robinson. 2003. «Social support and experimental pain». *Psychosom.Med.* vol. 65, no 2, p. 276-283.
- Bruehl, S., J. A. McCubbin et R. N. Harden. 1999. «Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain». *Neurosci.Biobehav.Rev.* vol. 23, no 6, p. 877-890.
- Cairns, B. E., J. W. Hu, L. Arendt-Nielsen, B. J. Sessle et P. Svensson. 2001. «Sex-related differences in human pain and rat afferent discharge evoked by injection of glutamate into the masseter muscle». *J Neurophysiol.* vol. 86, no 2, p. 782-791.
- Campbell, T. S., J. W. Hughes, S. S. Girdler, W. Maixner et A. Sherwood. 2004. «Relationship of ethnicity, gender, and ambulatory blood pressure to pain sensitivity: effects of individualized pain rating scales». *Journal of Pain.* vol. 5, no 3, p. 183-191.
- Carter, L. E., D. W. McNeil, K. E. Vowles, J. T. Sorrell, C. L. Turk, B. J. Ries et D. R. Hopko. 2002. «Effects of emotion on pain reports, tolerance and physiology». *Pain Res.Manag.* vol. 7, no 1, p. 21-30.
- Centre for, Reviews, et Dissemination. 2009. *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare*. York: University of York.

- Chao, C. C., S. T. Hsieh, M. J. Chiu, M. T. Tseng et Y. C. Chang. 2007. «Effects of aging on contact heat-evoked potentials: the physiological assessment of thermal perception». *Muscle & Nerve*. vol. 36, no 1, p. 30-38.
- Chapman, C. R., S. Oka, D. H. Bradshaw, R. C. Jacobson et G. W. Donaldson. 1999. «Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report». *Psychophysiology*. vol. 36, no 1, p. 44-52.
- Chou, R., S. Norris, S. Carson et B. K. S. Chan (2009). Drug class review on drugs for neuropathic pain. Oregon, Oregon Health & Science University.
- Clarke, M. 2000. «The QUORUM statement». *Lancet*. vol. 355, no 9205, p. 756-757.
- Cohen, S., T. Kamarck et R. Mermelstein. 1983. «A global measure of perceived stress». *J.Health Soc.Behav.* vol. 24, no 4, p. 385-396.
- Cook, D. B., P. J. O'Connor, S. E. Oliver et Y. Lee. 1998. «Sex differences in naturally occurring leg muscle pain and exertion during maximal cycle ergometry». *Int.J.Neurosci.* vol. 95, no 3-4, p. 183-202.
- Craft, R. M. 2007. «Modulation of pain by estrogens». *Pain*. vol. 132 Suppl 1, p. S3-S12.
- Craft, R. M. 2003. «Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia». *Life Sci.* vol. 72, no 24, p. 2675-2688.
- Craft, R. M., J. S. Mogil et A. M. Aloisi. 2004. «Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones». *Eur.J.Pain.* vol. 8, no 5, p. 397-411.
- Dannecker, E. A., K. F. Koltyn, J. L. Riley, III et M. E. Robinson. 2003. «Sex differences in delayed onset muscle soreness». *J Sports Med.Phys.Fitness.* vol. 43, no 1, p. 78-84.
- Dao, T. T., et L. LeResche. 2000. «Gender differences in pain». *J.Orofac.Pain.* vol. 14, no 3, p. 169-184.
- Defrin, R., A. Benstein-Sheraizin, A. Bezalel, O. Mantzur et L. Arendt-Nielsen. 2008. «The spatial characteristics of the painful thermal grill illusion». *Pain*. vol. 138, no 3, p. 577-586.
- Defrin, R., G. Pope et K. D. Davis. 2008. «Interactions between spatial summation, 2-point discrimination and habituation of heat pain». *Eur.J.Pain.* vol. 12, no 7, p. 900-909.
- Derbyshire, S. W., T. E. Nichols, L. Firestone, D. W. Townsend et A. K. Jones. 2002. «Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation». *J.Pain.* vol. 3, no 5, p. 401-411.
- Dixon, K. E., B. E. Thorn et L. C. Ward. 2004. «An evaluation of sex differences in psychological and physiological responses to experimentally-induced pain: a path analytic description». *Pain*. vol. 112, no 1-2, p. 188-196.
- Drobek, W., J. Schoenaers et A. De Laat. 2002. «Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle». *J.Oral Rehabil.* vol. 29, no 11, p. 1042-1051.

- Dworkin, B. R., R. J. Filewich, N. E. Miller, N. Craigmyle et T. G. Pickering. 1979. «Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension». *Science*. vol. 205, no 4412, p. 1299-1301.
- Edwards, R. R., J. A. Haythornthwaite, M. J. Sullivan et R. B. Fillingim. 2004. «Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain». *Pain*. vol. 111, no 3, p. 335-341.
- Egger, M., D. G. Davey Smith et D. G. Altman. 2001. *Systematic Reviews in Health Care: Meta Analysis in Context*. London: BMJ Books.
- Essick, G., S. Guest, E. Martinez, C. Chen et F. McGlone. 2004. «Site-dependent and subject-related variations in perioral thermal sensitivity». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 21, no 3-4, p. 159-175.
- Fillingim, R. 2001. *Sex, Gender, and Pain*. Seattle: IASP Press.
- Fillingim, R. B. 2005. «Individual differences in pain responses». *Curr.Rheumatol.Rep.* vol. 7, no 5, p. 342-347.
- Fillingim, R. B. 2000. «Sex, gender, and pain: women and men really are different». *Curr.Rev.Pain.* vol. 4, no 1, p. 24-30.
- Fillingim, R. B., A. D. Browning, T. Powell et R. A. Wright. 2002. «Sex differences in perceptual and cardiovascular responses to pain: the influence of a perceived ability manipulation». *J.Pain.* vol. 3, no 6, p. 439-445.
- Fillingim, R. B., et R. R. Edwards. 2001. «The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women». *Pain*. vol. 92, no 1-2, p. 229-234.
- Fillingim, R. B., R. R. Edwards et T. Powell. 1999. «The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses». *Pain*. vol. 83, no 3, p. 419-425.
- Fillingim, R. B., L. Kaplan, R. Staud, T. J. Ness, T. L. Glover, C. M. Campbell, J. S. Mogil et M. R. Wallace. 2005. «The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans». *J.Pain*. vol. 6, no 3, p. 159-167.
- Fillingim, R. B., C. D. King, M. C. Ribeiro-Dasilva, B. Rahim-Williams et J. L. Riley, III. 2009. «Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings». *J.Pain*. vol. 10, no 5, p. 447-485.
- Fillingim, R. B., et W. Maixner. 1995. «Gender differences in the responses to noxious stimuli». *Pain Forum*. vol. 4 no 4, p. 209-221.
- Fillingim, R. B., W. Maixner, S. Kincaid et S. Silva. 1998. «Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain». *Pain*. vol. 75, no 1, p. 121-127.
- Fillingim, R. B., et T. J. Ness. 2000. «Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses». *Neurosci.Biobehav.Rev.* vol. 24, no 4, p. 485-501.

- Fillingim, R. B., et R. R. Edwards. 2005. «Is self-reported childhood abuse history associated with pain perception among healthy young women and men?». *Clin.J Pain.* vol. 21, no 5, p. 387-397.
- Fillingim, R. B.; Edwards, R. R.; Powell, T. 2000. «Sex-dependent effects of reported familial pain history on recent pain complaints and experimental pain responses». *Pain.* vol. 86, no 1-2, p. 87-94.
- Fillingim, R., et T. J. Ness. 2000. «The Influence of Menstrual Cycle and Sex Hormones on Pain Responses in Humans ». In *Sex, Gender, and Pain, Progress in Pain Research and Management*, R. B. Fillingim, p. 191-207. Seattle: IASP Press.
- France, C. R., et S. Suchowiecki. 1999. «A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women». *Pain.* vol. 81, no 1-2, p. 77-84.
- Frot, M., J. S. Feine et M. C. Bushnell. 2004. «Sex differences in pain perception and anxiety. A psychophysical study with topical capsaicin». *Pain.* vol. 108, no 3, p. 230-236.
- Garofalo, J. P., C. Lawler, R. Robinson, M. Morgan et T. Kenworthy-Heinige. 2006. «The role of mood states underlying sex differences in the perception and tolerance of pain». *Pain Pract.* vol. 6, no 3, p. 186-196.
- Gazerani, P., O. K. Andersen et L. Arendt-Nielsen. 2005. «A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences». *Pain.* vol. 118, no 1-2, p. 155-163.
- Gazerani, P., K. Wang, B. E. Cairns, P. Svensson et L. Arendt-Nielsen. 2006. «Effects of subcutaneous administration of glutamate on pain, sensitization and vasomotor responses in healthy men and women». *Pain.* vol. 124, no 3, p. 338-348.
- Gazerani, P.; Andersen, O. K.; Arendt-Nielsen, L. 2007. «Site-specific, dose-dependent, and sex-related responses to the experimental pain model induced by intradermal injection of capsaicin to the foreheads and forearms of healthy humans». *Journal of Orofacial Pain.* vol. 21, no 4, p. 289-302.
- Ge, H. Y., P. Madeleine et L. Arendt-Nielsen. 2004. «Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain». *Pain.* vol. 110, no 1-2, p. 72-78.
- Ge, H. Y., P. Madeleine, B. E. Cairns et L. Arendt-Nielsen. 2006. «Hypoalgesia in the referred pain areas after bilateral injections of hypertonic saline into the trapezius muscles of men and women: a potential experimental model of gender-specific differences». *Clin.J Pain.* vol. 22, no 1, p. 37-44.
- Ge, H. Y.; Madeleine, P.; Arendt-Nielsen, L. 2005. «Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle». *Pain.* vol. 113, no 1-2, p. 134-140.
- George, S. Z., E. A. Dannecker et M. E. Robinson. 2006. «Fear of pain, not pain catastrophizing, predicts acute pain intensity, but neither factor predicts tolerance or blood pressure reactivity: an experimental investigation in pain-free individuals». *Eur.J.Pain.* vol. 10, no 5, p. 457-465.

- Ghione, S. 1996. «Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences». *Hypertension*. vol. 28, no 3, p. 494-504.
- Gijsbers, K., et F. Nicholson. 2005. «Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter». *Percept.Mot.Skills*. vol. 101, no 3, p. 803-807.
- Goldberg, J., R. Alon, M. Weisenberg et K. G. Gotestam. 2000. «Influence of Success and Failure on Pain Tolerance». *Eur.J.Psychiat*. vol. 14 no 3, p. 171-179.
- Granot, M., Y. Granovsky, E. Sprecher, R. R. Nir et D. Yarnitsky. 2006. «Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation». *Pain*. vol. 122, no 3, p. 295-305.
- Granot, M., I. Weissman-Fogel, Y. Crispel, D. Pud, Y. Granovsky, E. Sprecher et D. Yarnitsky. 2008. «Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter?». *Pain*. vol. 136, no 1-2, p. 142-149.
- Greenspan, J. D., R. M. Craft, L. LeResche, L. Arendt-Nielsen, K. J. Berkley, R. B. Fillingim, M. S. Gold, A. Holdcroft, S. Lautenbacher, E. A. Mayer, J. S. Mogil, A. Z. Murphy et R. J. Traub. 2007. «Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report». *Pain*. vol. 132 Suppl 1, p. S26-S45.
- Hastie, B. A., J. L. Riley, III, M. E. Robinson, T. Glover, C. M. Campbell, R. Staud et R. B. Fillingim. 2005. «Cluster analysis of multiple experimental pain modalities». *Pain*. vol. 116, no 3, p. 227-237.
- Helfer, S. G., et J. A. McCubbin. 2001. «Does gender affect the relation between blood pressure and pain sensitivity?». *International Journal of Behavioral Medicine*. vol. 8 no 3, p. 220-229.
- Hellstrom, B., et U. Lundberg. 2000. «Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men». *Integrative Physiological and Behavioral Science*. vol. 35, no 2, p. 132-141.
- Henderson, L. A., S. C. Gandevia et V. G. Macefield. 2008. «Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data». *Neuroimage*. vol. 39, no 4, p. 1867-1876.
- Hirsh, A. T., S. Z. George, J. E. Bialosky et M. E. Robinson. 2008. «Fear of pain, pain catastrophizing, and acute pain perception: relative prediction and timing of assessment». *J.Pain*. vol. 9, no 9, p. 806-812.
- Hobson, A. R., P. L. Furlong, S. F. Worthen, A. Hillebrand, G. R. Barnes, K. D. Singh et Q. Aziz. 2005. «Real-time imaging of human cortical activity evoked by painful esophageal stimulation». *Gastroenterology*. vol. 128, no 3, p. 610-619.
- Hoeger Bement, M. K., J. Dicapo, R. Rasiarinos et S. K. Hunter. 2008. «Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults». *Medicine & Science in Sports & Exercise*. vol. 40, no 11, p. 1880-1889.

- Holdcroft, A. 2007. «Integrating the dimensions of sex and gender into basic life sciences research: methodologic and ethical issues». *Gend Med.* vol. 4 Suppl B, p. S64-74
- Holdcroft, A., et K. J. Berkley. 2006. «Sex and gender differences in pain and its relief». In *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, S. B. McMahon et M. Koltzenburg, p. 1181-1197. London, UK: Elsevier Churchill Livingstone.
- Jackson, T. 2007. «Interpersonal Transactions and Responses to Cold Pressor Pain among Australian Women and Men». *Sex Roles.* vol. 56 p. 55-62.
- Jackson, T., T. Iezzi, H. Chen, S. Ebnet et K. Eglitis. 2005. «Gender, interpersonal transactions, and the perception of pain: an experimental analysis». *Journal of Pain.* vol. 6, no 4, p. 228-236.
- Jackson, T., T. Iezzi, J. Gunderson, T. Nagasaka et A. Fritch. 2002. «Gender Differences in Pain Perception : The Mediating Role of Self-Efficacy Beliefs». *Sex Roles.* vol. 47 no 11/12, p. 561-568.
- Janssen, S. A., P. Spinhoven et J. F. Brosschot. 2001. «Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity». *Journal of psychosomatic research.* vol. 51, no 3, p. 479-485.
- Jensen, M. T., et K. L. Petersen. 2006. «Gender differences in pain and secondary hyperalgesia after heat/capsaicin sensitization in healthy volunteers». *Journal of Pain.* vol. 7, no 3, p. 211-217.
- Jones, A., H. Spindler, M. M. Jorgensen et R. Zachariae. 2002. «The effect of situation-evoked anxiety and gender on pain report using the cold pressor test». *Scand.J Psychol.* vol. 43, no 4, p. 307-313.
- Jones, A., et R. Zachariae. 2002. «Gender, anxiety, and experimental pain sensitivity: an overview». *J Am Med.Womens Assoc.* vol. 57, no 2, p. 91-94.
- Jones, A., R. Zachariae et L. Arendt-Nielsen. 2003. «Dispositional anxiety and the experience of pain: gender-specific effects». *Eur.J Pain.* vol. 7, no 5, p. 387-395.
- Jones, A.; Zachariae, R. 2004. «Investigation of the interactive effects of gender and psychological factors on pain response». *Br.J Health Psychol.* vol. 9, no Pt 3, p. 405-418.
- Kallai, I., A. Barke et U. Voss. 2004. «The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men». *Pain.* vol. 112, no 1-2, p. 142-147.
- Kenntner-Mabiala, R., S. Gorges, G. W. Alpers, A. C. Lehmann et P. Pauli. 2007. «Musically induced arousal affects pain perception in females but not in males: a psychophysiological examination». *Biological Psychology.* vol. 75, no 1, p. 19-23.
- Kenntner-Mabiala, R., P. Weyers et P. Pauli. 2007. «Independent effects of emotion and attention on sensory and affective pain perception». *cognition and emotion.* vol. 21, no 8, p. 1615-1629.
- Keogh, E., C. Barlow, C. Mounce et F. W. Bond. 2006. «Assessing the relationship between cold pressor pain responses and dimensions of the anxiety sensitivity profile in healthy men and women». *Cogn Behav Ther.* vol. 35, no 4, p. 198-206.

- Keogh, E., et J. Birkby. 1999. «The Effect of Anxiety Sensitivity and Gender on the Experience of Pain». *cognition and emotion*. vol. 13 no 6, p. 813-829.
- Keogh, E., F. W. Bond, R. Hanmer et J. Tilston. 2005. «Comparing acceptance- and control-based coping instructions on the cold-pressor pain experiences of healthy men and women». *Eur.J Pain*. vol. 9, no 5, p. 591-598.
- Keogh, E., K. Hatton et D. Ellery. 2000. «Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women». *Pain*. vol. 85, no 1-2, p. 225-230.
- Keogh, E., et M. Herdenfeldt. 2002. «Gender, coping and the perception of pain». *Pain*. vol. 97, no 3, p. 195-201.
- Keogh, E., C. Mounce et M. Brosnan. 2007. «Can a sexually dimorphic index of prenatal hormonal exposure be used to examine cold pressor pain perception in men and women?». *Eur.J.Pain*. vol. 11, no 2, p. 231-236.
- Kim, H., J. K. Neubert, J. S. Rowan, J. S. Brahim, M. J. Iadarola et R. A. Dionne. 2004. «Comparison of experimental and acute clinical pain responses in humans as pain phenotypes». *Journal of Pain*. vol. 5, no 7, p. 377-384.
- Kim, H., J. K. Neubert, A. San Miguel, K. Xu, R. K. Krishnaraju, M. J. Iadarola, D. Goldman et R. A. Dionne. 2004. «Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament». *Pain*. vol. 109, no 3, p. 488-496.
- Koltyn, K. F., M. R. Trine, A. J. Stegner et D. A. Tobar. 2001. «Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women». *Medicine & Science in Sports & Exercise*. vol. 33, no 2, p. 282-290.
- Kowalczyk, W. J., S. M. Evans, A. M. Bisaga, M. A. Sullivan et S. D. Comer. 2006. «Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans». *J.Pain*. vol. 7, no 3, p. 151-160.
- Kunz, M., A. Gruber et S. Lautenbacher. 2006. «Sex differences in facial encoding of pain». *Journal of Pain*. vol. 7, no 12, p. 915-928.
- LaMotte, R. H., C. N. Shain, D. A. Simone et E. F. Tsai. 1991. «Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms». *Journal of neurophysiology*. vol. 66, no 1, p. 190-211.
- Lautenbacher, S., M. Kunz et S. Burkhardt. 2008. «The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: does sex matter?». *Pain*. vol. 140, no 3, p. 429-435.
- Lautenbacher, S., J. Nielsen, T. Andersen et L. Arendt-Nielsen. 2001. «Spatial summation of heat pain in males and females». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 18, no 2, p. 101-105.
- Le Bars, D., A. H. Dickenson et J. M. Besson. 1979. «Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat». *Pain*. vol. 6, no 3, p. 283-304.

- Le Bars, D., L. Villanueva, D. Bouhassira et J. C. Willer. 1992. «Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man». *Patol.Fiziol.Eksp.Ter.*, no 4, p. 55-65.
- Li, J., D. A. Simone et A. A. Larson. 1999. «Windup leads to characteristics of central sensitization». *Pain*. vol. 79, no 1, p. 75-82.
- Logan, H. L., et J. J. Gedney. 2004. «Sex differences in the long-term stability of forehead cold pressor pain». *Journal of Pain*. vol. 5, no 7, p. 406-412.
- Logan, H., S. Lutgendorf, P. Rainville, D. Sheffield, K. Iverson et D. Lubaroff. 2001. «Effects of stress and relaxation on capsaicin-induced pain». *J.Pain*. vol. 2, no 3, p. 160-170.
- Lovibond, S., et P. Lovibond. 1995. *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales*. Sydney Psychological Foundation.
- Lowery, D., R. B. Fillingim et R. A. Wright. 2003. «Sex differences and incentive effects on perceptual and cardiovascular responses to cold pressor pain». *Psychosom.Med*. vol. 65, no 2, p. 284-291.
- Lugo, M., G. Isturiz, C. Lara, N. Garcia et A. Eblen-Zaijur. 2002. «Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus». *Somatosens.Mot.Res*. vol. 19, no 3, p. 207-212.
- Lundstrom, J. N., J. Frasnelli, M. Larsson et T. Hummel. 2005. «Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli». *International Journal of Psychophysiology*. vol. 57, no 3, p. 181-186.
- Mackay, C., T. Cox, G. Burrows et T. Lazzerini. 1978. «An inventory for the measurement of self-reported stress and arousal». *Br.J.Soc.Clin.Psychol*. vol. 17, no 3, p. 283-284.
- Marchand, S., et P. Arsenault. 2002. «Odors modulate pain perception: a gender-specific effect». *Physiol Behav*. vol. 76, no 2, p. 251-256.
- McClelland, L. E., et J. A. McCubbin. 2008. «Social influence and pain response in women and men». *J.Behav.Med*. vol. 31, no 5, p. 413-420.
- McNair, D. M., M. Lorr et L. F. Droppleman. 1992. *POMS Manuel-Profile of Mood Questionnaire*. San Diego
- Meana, M. 1998. «The meeting of pain and depression: comorbidity in women». *Can.J.Psychiatry*. vol. 43, no 9, p. 893-899.
- Mitchell, L. A., R. A. MacDonald et E. E. Brodie. 2006. «A comparison of the effects of preferred music, arithmetic and humour on cold pressor pain». *Eur.J.Pain*. vol. 10, no 4, p. 343-351.
- Mogil, J. S. 2006. «Sex, gender and pain». In *Pain: Handbook of Clinical Neurology (Vol. 81)*, F. Cervero et T. S. Jensen, p. 325-341. Edinburgh: Elsevier.
- Moulton, E. A., M. L. Keaser, R. P. Gullapalli, R. Maitra et J. D. Greenspan. 2006. «Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli». *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp Physiol*. vol. 291, no 2, p. R257-R267.

- Myers, C. D., J. L. Riley, III et M. E. Robinson. 2003. «Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain». *Clin.J Pain.* vol. 19, no 4, p. 225-232.
- Myers, C. D., M. E. Robinson, J. L. Riley, III et D. Sheffield. 2001. «Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report». *Psychosom.Med.* vol. 63, no 4, p. 545-550.
- Naliboff, B. D., D. Benton, G. F. Solomon, J. E. Morley, J. L. Fahey, E. T. Bloom, T. Makinodan et S. L. Gilmore. 1991. «Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress». *Psychosom.Med.* vol. 53, no 2, p. 121-132.
- Nayak, S., S. C. Shiflette, S. Esheu et F. M. Levine. 2000. «Culture and gender effects in pain beliefs and the prediction of pain tolerance». *Cross-Cultural Research.* vol. 34 no 2, p. 135-151.
- Nie, H., L. Arendt-Nielsen, H. Andersen et T. Graven-Nielsen. 2005. «Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue». *J.Pain.* vol. 6, no 6, p. 348-355.
- Nie, H., A. Kawczynski, P. Madeleine et L. Arendt-Nielsen. 2005. «Delayed onset muscle soreness in neck/shoulder muscles». *European Journal of Pain: Ejp.* vol. 9, no 6, p. 653-660.
- Nielsen, C. S., R. Staud et D. D. Price. 2009. «Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences». *J Pain.* vol. 10, no 3, p. 231-237.
- Nyklicek, I., A. J. Vingerhoets et G. L. Van Heck. 1999. «Hypertension and pain sensitivity: effects of gender and cardiovascular reactivity». *Biol.Psychol.* vol. 50, no 2, p. 127-142.
- Ohayon, M. M. 2004. «Specific characteristics of the pain/depression association in the general population». *J.Clin.Psychiatry.* vol. 65 Suppl 12, p. 5-9.
- Ohayon, M. M., et A. F. Schatzberg. 2003. «Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population». *Arch.Gen.Psychiatry.* vol. 60, no 1, p. 39-47.
- Paulson, P. E., S. Minoshima, T. J. Morrow et K. L. Casey. 1998. «Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans». *Pain.* vol. 76, no 1-2, p. 223-229.
- Peddireddy, A., K. Wang, P. Svensson et L. Arendt-Nielsen. 2005. «Effect of experimental posterior temporalis muscle pain on human brainstem reflexes». *Clin.Neurophysiol.* vol. 116, no 7, p. 1611-1620.
- Pedersen, J., H. Reddy, P. Funch-Jensen, L. Arendt-Nielsen, H. Gregersen et A. M. Drewes. 2004. «Differences between male and female responses to painful thermal and mechanical stimulation of the human esophagus». *Dig.Dis.Sci.* vol. 49, no 7-8, p. 1065-1074.
- Pinerua-Shuhaibar, L., D. Prieto-Rincon, A. Ferrer, E. Bonilla, W. Maixner et H. Suarez-Roca. 1999. «Reduced tolerance and cardiovascular response to ischemic pain in minor depression». *Journal of Affective Disorders.* vol. 56, no 2-3, p. 119-126.
- Plesh, O., D. A. Curtis, L. J. Hall et A. Miller. 1998. «Gender difference in jaw pain induced by clenching». *J.Oral Rehabil.* vol. 25, no 4, p. 258-263.

- Pool, G. J., A. F. Schwegler, B. R. Theodore et P. N. Fuchs. 2007. «Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance 1». *Pain*. vol. 129, no 1-2, p. 122-129.
- Popescu, A., L. LeResche, E. L. Truelove et M. T. Drangsholt. 2010. «Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review». *Pain*. vol. 150, no 2, p. 309-318.
- Poudevigne, M. S., P. J. O'Connor et J. D. Pasley. 2002. «Lack of both sex differences and influence of resting blood pressure on muscle pain intensity». *Clin.J Pain*. vol. 18, no 6, p. 386-393.
- Price, D. D., R. L. Hayes, M. Ruda et R. Dubner. 1978. «Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations». *J.Neurophysiol*. vol. 41, no 4, p. 933-947.
- Price, D. D., J. W. Hu, R. Dubner et R. H. Gracely. 1977. «Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses». *Pain*. vol. 3, no 1, p. 57-68.
- Pud, D., E. Sprecher et D. Yarnitsky. 2005. «Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers». *Neuroscience Letters*. vol. 380, no 3, p. 209-213.
- Quiton, R. L., et J. D. Greenspan. 2007. «Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation». *Pain*. vol. 132 Suppl 1, p. S134-S149.
- Quiton, R. L., Greenspan, J. D. 2008. «Across- and within-session variability of ratings of painful contact heat stimuli». *Pain*. vol. 137, no 2, p. 245-256.
- Racine, M., Y. Tousignant-Laflamme, L. A. Kloda, D. Dion, G. Dupuis et M. Choiniere. submitted to *Pain*. «A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - Part 1: Are there really differences between women and men?». *Pain*.
- Randich, A., et W. Maixner. 1984. «Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems». *Neurosci.Biobehav.Rev*. vol. 8, no 3, p. 343-367.
- Reiss, S., R. A. Peterson, D. M. Gursky et R. J. McNally. 1986. «Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness». *Behav.Res.Ther*. vol. 24, no 1, p. 1-8.
- Rhudy, J. L., et M. W. Meagher. 2001. «Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women». *The Journal of Pain*. vol. 2, no 1, p. 57-64.
- Riley, J. L., III, M. E. Robinson, E. A. Wise, C. D. Myers et R. B. Fillingim. 1998. «Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis». *Pain*. vol. 74, no 2-3, p. 181-187.
- Riley, J. L., III, M. E. Robinson, E. A. Wise et D. D. Price. 1999. «A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle». *Pain*. vol. 81, no 3, p. 225-235.
- Robinson, M. E., C. M. Gagnon, J. L. Riley, III et D. D. Price. 2003. «Altering gender role expectations: effects on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings». *Journal of Pain*. vol. 4, no 5, p. 284-288.

- Robinson, M. E., J. L. Riley, III et C. D. Myers. 2001. «Psychosocial Contributions to Sex-Related Differences in Pain Responses». In *Sex, Gender, and Pain*, B. Fillingim Roger, p. 41-68. Seattle: IASP Press.
- Robinson, M. E., J. L. Riley, III, C. D. Myers, R. K. Papas, E. A. Wise, L. B. Waxenberg et R. B. Fillingim. 2001. «Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain». *Journal of Pain*. vol. 2, no 5, p. 251-257.
- Robinson, M. E., et E. A. Wise. 2004. «Prior pain experience: influence on the observation of experimental pain in men and women». *Journal of Pain*. vol. 5, no 5, p. 264-269.
- Robinson, M. E., E. A. Wise, C. Gagnon, R. B. Fillingim et D. D. Price. 2004. «Influences of gender role and anxiety on sex differences in temporal summation of pain». *Journal of Pain*. vol. 5, no 2, p. 77-82.
- Rollman, G. B., J. Abdel-Shaheed, J. M. Gillespie et K. S. Jones. 2004. «Does past pain influence current pain: biological and psychosocial models of sex differences». *Eur.J.Pain*. vol. 8, no 5, p. 427-433.
- Rollnik, J. D., U. Schneider, S. Siggelkow, N. Schmitz et J. Kugler. 2001. «Gender differences in cardiovascular responses to sphygmomanometric measurements». *Journal of Psychophysiology*. vol. 15, no 1, p. 43-46. >.
- Rosen, A., A. Feldreich, N. Dabirian et M. Ernberg. 2008. «Effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on electrical and pressure pain thresholds in two different anatomical regions». *Acta Odontol.Scand*. vol. 66, no 3, p. 181-188.
- Rosenstiel, A. K., et F. J. Keefe. 1983. «The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment». *Pain*. vol. 17, no 1, p. 33-44.
- Sanford, S. D., B. C. Kersh, B. E. Thorn, M. A. Rich et L. C. Ward. 2002. «Psychosocial mediators of sex differences in pain responsivity». *Journal of Pain*. vol. 3, no 1, p. 58-64.
- Sarlani, E., E. G. Grace, M. A. Reynolds et J. D. Greenspan. 2004. «Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation». *Pain*. vol. 109, no 1-2, p. 115-123.
- Sarlani, E., et J. D. Greenspan. 2002. «Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain». *Pain*. vol. 97, no 1-2, p. 163-169.
- Serrao, M., P. Rossi, G. Sandrini, L. Parisi, G. A. Amabile, G. Nappi et F. Pierelli. 2004. «Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans». *Pain*. vol. 112, no 3, p. 353-360.
- Sherman, J. J., et L. LeResche. 2006. «Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*. vol. 291, no 2, p. R245-R256.
- Smith, Y. R., C. S. Stohler, T. E. Nichols, J. A. Bueller, R. A. Koeppe et J. K. Zubieta. 2006. «Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women». *J.Neurosci*. vol. 26, no 21, p. 5777-5785.

- Soetanto, A. L., J. W. Chung et T. K. Wong. 2006. «Are there gender differences in pain perception?». *J Neurosci.Nurs.* vol. 38, no 3, p. 172-176.
- Spence, J. T., R. L. Helmreich et C. K. Holahan. 1979. «Negative and positive components of psychological masculinity and femininity and their relationships to self-reports of neurotic and acting out behaviors». *J.Pers.Soc.Psychol.* vol. 37, no 10, p. 1673-1682.
- Spielberger, C. D., R. Gorsuch, R. E. Lushene, P. R. Vagg et G. A. Jacobs. 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Staud, R., M. E. Robinson, C. J. Vierck, Jr. et D. D. Price. 2003. «Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients». *Pain.* vol. 101, no 1-2, p. 167-174.
- Sternberg, W. F., D. Bailin, M. Grant et R. H. Gracely. 1998. «Competition alters the perception of noxious stimuli in male and female athletes». *Pain.* vol. 76, no 1-2, p. 231-238.
- Sternberg, W. F., C. Bokar, L. Kass, A. Alboadjian et R. H. Gracely. 2001. «Sex-dependent components of the analgesia produced by athletic competition». *J.Pain.* vol. 2, no 1, p. 65-74.
- Sternberg, W. F., et J. C. Liebeskind. 1995. «The analgesic response to stress: genetic and gender considerations». *Eur.J.Anaesthesiol.Suppl.* vol. 10, p. 14-17.
- Streff, A., L. K. Kuehl, G. Michaux et F. Anton. 2009. «Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water». *Eur.J.Pain.*
- Sullivan, M. J. L., S. Bishop et J. Pivik. 1995. «The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation». *Psychological Assessment.* vol. 7, p. 524-532.
- Sullivan, M. J., D. A. Tripp et S. Darcy. 2000. «Gender differences in pain and pain behavior : the role of catastrophizing». *Cognitive Therapy and Research.* vol. 24 no 1, p. 121-134.
- Svensson, P., B. E. Cairns, K. Wang, J. W. Hu, T. Graven-Nielsen, L. Arendt-Nielsen et B. J. Sessle. 2003. «Glutamate-evoked pain and mechanical allodynia in the human masseter muscle». *Pain.* vol. 101, no 3, p. 221-227.
- Thompson, T., E. Keogh, C. C. French et R. Davis. 2008. «Anxiety sensitivity and pain: generalisability across noxious stimuli». *Pain.* vol. 134, no 1-2, p. 187-196.
- Thorn, B. E., K. L. Clements, L. C. Ward, K. E. Dixon, B. C. Kersh, J. L. Boothby et W. F. Chaplin. 2004. «Personality factors in the explanation of sex differences in pain catastrophizing and response to experimental pain». *Clin.J.Pain.* vol. 20, no 5, p. 275-282.
- Tousignant-Laflamme, Y., et S. Marchand. 2009. «Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women». *Pain.* vol. 146, no 1-2, p. 47-55.
- Tousignant-Laflamme, Y., S. Page, P. Goffaux et S. Marchand. 2008. «An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans». *Brain Res.* vol. 1230, p. 73-79.

- Tousignant-Laflamme, Y., P. Rainville et S. Marchand. 2005. «Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect». *Journal of Pain*. vol. 6, no 6, p. 341-347.
- Unruh, A. M. 1996. «Gender variations in clinical pain experience». *Pain*. vol. 65, no 2-3, p. 123-167.
- Vallerand, A. H., et R. C. Polomano. 2000. «The relationship of gender to pain». *Pain Manag.Nurs.* vol. 1, no 3 Suppl 1, p. 8-15.
- Villanueva, L., S. W. Cadden et D. Le Bars. 1984. «Evidence that diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) are mediated by a final post-synaptic inhibitory mechanism». *Brain Res.* vol. 298, no 1, p. 67-74.
- Villanueva, L., et D. Le Bars. 1995. «The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls». *Biol.Res.* vol. 28, no 1, p. 113-125.
- Weisse, C. S., K. K. Foster et E. A. Fisher. 2005. «The influence of experimenter gender and race on pain reporting: does racial or gender concordance matter?». *Pain Med.* vol. 6, no 1, p. 80-87.
- Weissman-Fogel, I., E. Sprecher et D. Pud. 2008. «Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation». *Exp.Brain Res.* vol. 186, no 1, p. 79-85.
- Wiesenfeld-Hallin, Z. 2005. «Sex differences in pain perception». *Gender medicine.* vol. 2, no 3, p. 137-145.
- Wise, E. A., D. D. Price, C. D. Myers, M. W. Heft et M. E. Robinson. 2002. «Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception». *Pain*. vol. 96, no 3, p. 335-342.
- Wizemann, M. T., et M. L. Pardue. 2001. *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington: National Academy Press.
- Yamada, K., et T. Nabeshima. 1995. «Stress-induced behavioral responses and multiple opioid systems in the brain». *Behav.Brain Res.* vol. 67, no 2, p. 133-145.
- Yarnitsky, D., L. Arendt-Nielsen, D. Bouhassira, R. R. Edwards, R. B. Fillingim, M. Granot, P. Hansson, S. Lautenbacher, S. Marchand et O. Wilder-Smith. 2010. «Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing». *European journal of pain.* vol. 14, no 4, p. 339.
- Zamir, N., et W. Maixner. 1986. «The relationship between cardiovascular and pain regulatory systems». *Ann.N.Y.Acad.Sci.* vol. 467, p. 371-384.
- Zeichner, A., M. Loftin, G. Panopoulos, S. Widner et J. Allen. 2000. «Sex differences in pain indices, exercise, and use of analgesics». *Psychol.Rep.* vol. 86, no 1, p. 129-133.
- Zimmer, C., H. D. Basler, H. Vedder et S. Lautenbacher. 2003. «Sex differences in cortisol response to noxious stress». *Clin.J Pain.* vol. 19, no 4, p. 233-239. >.
- Zubieta, J. K., Y. R. Smith, J. A. Bueller, Y. Xu, M. R. Kilbourn, D. M. Jewett, C. R. Meyer, R. A. Koeppe et C. S. Stohler. 2002. «mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women». *J.Neurosci.* vol. 22, no 12, p. 5100-5107.

Table 3.1
Studies on sex differences in pain perception and blood pressure

Authors	Year	Sample Size	Pain stimulus	Results
		Tot	F	M
Resting blood pressure ^a				
France & Suchowicki	(1999)	83	44	39
				NFR
				- No association between PTh and SBP in both sexes
				- No association between PTh and DBP in both sexes
Helfer & McCubbin	(2001)	55	29	26
				CP
				- Significant association between PInt and SBP in both sexes
				- Significant association between PInt and DBP in both sexes
				- Significant association between PInt and MAP in both sexes
Koltyn et al.	(2001)	31	16	15
				PP
				- No association between PTh and SBP in both sexes (2/2 conditions)
				- Significant association PTh and DBP in M only (1/2 conditions)

Myers et al.	(2001)	104	50	54	CP	- No association between PTh or PTol and SBP in both sexes
Bragdon et al.	(2002)	42	20	22	HP	- Significant association between PTh and SBP in M only (2/2 conditions). Same results for PTol (1/2 conditions) - No association between PTh or PTol data on DBP (2/2 sessions) in both sexes
					IP	- No association between PTh or Tol and SPB in both sexes - No association between PTh or Tol and DPB in both sexes
Poudevigne et al.	(2002)	42	21	21	MP	- No association between Plnt and SBP in both sexes - No association between Plnt and DBP in both sexes
Campbell et al.	(2004)	135	59	76	IP	- No association between Plnt or PUnp and SBP in both sexes - No association between Plnt or PUnp and DBP in both sexes
al'Asbi et al.	(2005)	137	59	78	NRF	- No association between Plnt and SBP in both sexes.

Blood pressure reactivity^a

Nyklicek	(1999)	20	9	11	EP	- Greater ↑ of SBP in M than F - Greater ↑ of DPB in M than F
----------	--------	----	---	----	----	--

Pinerua-Shuhaibar	(1999)	43	25	18	IP	- No sex difference in MAP
Hellström & Lundberg	(2000)	41	22	19	CP	- Greater ↑ of SBP in M than F - No sex difference in DBP
Helfer & McCubbin	(2001)	55	29	26	CP	- Greater ↑ of SBP in M than F - Greater ↑ of DPB in M than F - Greater ↑ of MAP in M than F
Koltyn et al.	(2001)	31	16	15	PP	- Greater ↑ of SBP in M than F (1/2 trials) - Greater ↑ of DBP in M than F (2/2 trials)
Myers et al.	(2001)	104	50	54	CP	- No sex difference in SBP and DPB
Rollnik et al.	(2001)	80	40	40	IP	- ↑ of SBP in F but not in M. - No sex difference in DBP
al'Absi et al.	(2002)	65	34	31	CP	- No sex difference in SBP - No sex difference in DBP

Fillington et al.	(2002)	68	35	33	IP	<ul style="list-style-type: none"> - Greater ↑ of SBP in M than F - Greater ↑ of DPB in M than F
Poudevigne et al.	(2002)	42	21	21	MP	<ul style="list-style-type: none"> - Greater ↑ of SBP in M than F - Greater ↑ of DPB in M than F
Lowery et al.	(2003)	81	39	42	CP	<ul style="list-style-type: none"> - No sex difference in SBP - No sex difference in DBP
Dixon et al.	(2004)	203	112	91	CP	<ul style="list-style-type: none"> - Greater ↑ of SBP in M than F but - Comparable ↑ in DPB in both sexes
al'Absi et al.	(2005)	137	59	78	NFR	<ul style="list-style-type: none"> - Greater ↑ of SBP in M than F - No sex difference in DBP
Fillington et al.	(2005)	110	56	54	IP	<ul style="list-style-type: none"> - No sex difference in SBP - No sex difference in DBP
George et al.	(2006)	66	34	32	CP	<ul style="list-style-type: none"> - No sex difference in SBP

Quiton & Greenspan	(2007)	62	30	32	EP	- No sex difference in SBP - No sex difference in DBP
Hoeger Bement et al. (Experiment 3)	(2008)	22	11	11	MP	- Greater ↑ of MAP in M than F

Abbreviations: EP, electrical pain; IP, ischemic pain; CP, cold pain; MP, muscle pain; NFR, nociceptive flexion reflex; HP, heat pain; PP, pressure pain; BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure.

^a Results of al'Asbi et al's study (1999) were not included because these authors found significant interaction effects of sex and parental history for hypertension (HP-, PH+) on pain ratings.

Table 3.2
Studies on sex differences in pain perception and heart rate or electrodermal reactivity

Authors	Year	Sample Size	Pain stimulus	Results
		Tot	F	M
Heart Rate				
al'Absi <i>et al.</i>	(1999)	128	46	82
			CP	- Greater ↑ of HR in M than F
France & Suchowiecki	(1999)	83	44	39
			NFR+IP	- Comparable ↓ of HR in both sexes (DNIC)
Nyklicek	(1999)	20	9	11
			EP	- No sex difference in HR
Zeichner <i>et al.</i>	(2000)	42	24	18
			CP	- Greater ↑ of HR in F than M
Helfer & McCubbin	(2001)	55	29	26
			CP	- No sex difference in HR
Koltyn <i>et al.</i>	(2001)	31	16	15
			PP	- No sex difference in HR (2/2 trials)
Myers	(2001)	104	50	54
			CP	- Greater ↑ of HR in M than F

Rollnik <i>et al.</i>	(2001)	80	40	40	IP	- No sex difference in HR
al'Absi <i>et al.</i>	(2002)	65	34	31	CP	- No sex difference in HR
Filligim <i>et al.</i>	(2002)	68	35	33	IP	- No sex difference in HR
Lowery <i>et al.</i>	(2003)	81	39	42	CP	- No sex difference in HR
Dixon <i>et al.</i>	(2004)	203	112	91	CP	- Comparable ↑ of HR in both sexes
Frot <i>et al.</i>	(2004)	20	10	10	ChP	- Comparable ↑ of HR in both sexes
Filligim <i>et al.</i>	(2005)	110	56	54	IP	- No sex difference in HR
al'Absi <i>et al.</i>	(2005)	137	59	78	NFR	- Greater ↑ of HR in F than M
Tousignant-Laflamme <i>et al.</i>	(2005)	39	20	19	HP	- Comparable ↑ of HR in both sexes
Garofalo <i>et al.</i>	(2006)	66	44	22	CP	- No sex difference in HR
					HP	- No sex difference in HR

Aslaksen <i>et al.</i>	(2007)	64	32	32	HP	- Greater ↑ of HR in M than F
Quiton & Greenspan	(2007)	62	30	32	EP	- No sex difference in HR
Hoeger Bement <i>et al.</i> (Experiment 3)	(2008)	22	11	11	MP	- Comparable ↑ of HR in both sexes

Electrodermal reactivity

Tousignant-Laflamme <i>et al.</i>	(2005)	39	20	19	HP	- Comparable ↑ of SCL in both sexes
Garofalo <i>et al.</i>	(2006)	66	44	22	HP	- No sex difference in SCL
Aslaksen <i>et al.</i>	(2007)	64	32	32	HP	- Greater ↑ of SCL in M than F
Quiton & Greenspan	(2007)	62	30	32	HP	- Comparable ↑ of SCL in both sexes

Abbreviations: EP, electrical pain; IP, ischemic pain; CP, cold pain; MP, muscle pain; NFR, nociceptive flexion reflex; HP, heat pain; PP, pressure pain; ChP, chemical pain; BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure.

Table 3.3
Studies on the efficiency of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) in healthy F and M subjects

Authors	Year	Sample size			Conditioning stimulus	Test stimulus	DNIC effects	Sex difference
		Tot	F	M				
France & Suchowiecki	(1999)	83	44	39	- IP tourniquet <u>Site</u> : R Forearm	- Nociceptive flexion reflex (NFR) <u>Site</u> : L leg	Comparable ↓ NFR responses in both sexes	NO
Staud <i>et al.</i>	(2003)	33	22	11	- HP immersion, 47°C for 16 s <u>Site</u> : L hand	- TS of HP contact thermode 53°C 8 stimuli of 0.7 s each <u>Site</u> : R hand	↓ TS of HP in M but not in F	YES
Svensson <i>et al.</i>	(2003)	35	17	18	- 2 glutamade injections <u>Site</u> : Masseter muscle	- PPA <u>Site</u> : Contralateral masseter muscle	No DNIC in both sexes	N/A
Ge <i>et al.</i>	(2004)	21	10	11	- 2 bilateral hypertonic saline	- PPA	Comparable ↑ in PP Th in both sexes after	NO/YES

[illegible]

Peddireddy <i>et al.</i>	(2005)	30	15	15	- Hypertonic saline injection <u>Site</u> : Temporalis muscle	- Nociceptive blink response (NBR) <u>Site</u> : Forehead	Comparable ↓ NBR responses in both sexes	NO
Pud <i>et al.</i>	(2005)	40	17	23	- CPT 1°C for 30 s <u>Site</u> : R finger	- Mechanical stimulation punctuate <u>Site</u> : L hand	Comparable ↓ in Pint in both sexes	NO
Ge <i>et al.</i>	(2006)	30	15	15	- 2 bilateral hypertonic saline injections <u>Site</u> : Trapezius muscles	- PPA <u>Site</u> : Posterolatera l neck muscles	Comparable ↑ in PP Th in both sexes after the 1 st injection Further ↑ in PP Th in M after 2 nd injection and no DNIC in F after 2 nd injection	NOYES
Quiton & Greenspan	(2007)	62	30	32	- EP <u>Site</u> : L forearm	- HP contact thermode <u>Site</u> : R calf	Comparable ↓ in HP Int in both sexes	NO

Arendt-Nielsen <i>et al.</i>	(2008)	20	10	10	Exp #1 - Hypertonic saline injection <u>Site:</u> L tibialis	- PPA <u>Site:</u> R knee	↑ in PP Th in M but not F	YES
					Exp #2 - CPT 1-2°C for 6 min <u>Site:</u> L hand	- PPA <u>Site:</u> R knee	Greater ↑ in PP Th in M than F	YES
					Exp #3 - Hypertonic saline + CPT 1-2°C for 5 min	- PPA <u>Site:</u> R knee	Comparable ↑ in PP Th in both sexes	NO
Granot <i>et al.</i>	(2008)	31	10	21	- Water bath 12°C to 46.5°C for 60 s <u>Site:</u> Dominant hand	- HP contact thermode between 45°C to 47°C for 10, 20 and 30 s ^a <u>Site:</u> Non-dominant forearm	Greater ↓ in HP Int in M than F	YES

Lautenbacher	(2008)	40	20	20	- HP water tub 46°C <u>Site:</u> L-R hands	- PPA <u>Site:</u> L-R fingers	Comparable ↓ in HP for TS Int in both sexes	NO
Rosen <i>et al.</i>	(2008)	30	15	15	Exp #1 - EP <u>Site:</u> Maxillary incisors Fingertips	CPT 2-4°C for 5 min maximum <u>Site:</u> Contralateral hand	Comparable ↓ in EP Th in both sexes (1/2 sites) (No DNIC effect at the other site)	NO
				Exp #2 - PPA <u>Site:</u> Masseter muscle Finger	CPT 2-4°C for 6 min maximum <u>Site:</u> Contralateral hand	Comparable ↑ in PP Th in both sexes (2/2 sites)	NO	
Tousignant- Laflamme <i>et al.</i>	(2008)	83	41	42	- CPT 7°C, 10°C or 12°C for 2 min <u>Site:</u> R arm	- HP contact thermode ^b <u>Site:</u> L forearm	Comparable ↓ tonic HP Int and TS in both sexes	NO

Weissman-Fogel <i>et al.</i>	(2008)	48	29	19	- MP, elbow flexor 40 MVC <u>Site:</u> Dominant biceps	- HP contact thermode 47°C for 1 min <u>Site:</u> Non-dominant hand	Comparable ↓ in HP Int in both sexes after controlling statistically for tendency to catastrophize in face of pain	NO
------------------------------	--------	----	----	----	---	--	---	----

Abbreviations: L, left; R, right; IP, ischemic pain; HP, heat pain; TS, temporal summation; PPA, pressure pain algometer; Th, threshold; CPT, cold pressor test; Plnt, pain intensity; N/A, not applicable; EP, electrical pain; MP, muscle pain; MVC, maximum voluntary contraction.

^aThe temperature of test stimulation was determined individually to reach a pain rating of 60 out of 100 on the NRS.

^bThe temperature of test stimulation was determined individually to reach a pain rating of 50 out of 100 on the

CHAPITRE IV

LE PROJET CANADIEN STOP-PAIN : LE FARDEAU DE LA DOULEUR CHRONIQUE DIFFÈRE-T-IL SELON LE SEXE ?

Le projet Canadien STOP-PAIN évaluait le fardeau économique et humain de la douleur chronique (DC) chez les patients sur la liste d'attente de cliniques de traitement multidisciplinaire de la douleur (CTMDs). Cet article s'est intéressé plus particulièrement aux différences de sexe. Le premier objectif était d'examiner les caractéristiques de la douleur et les facteurs biopsychosociaux qui différencient le mieux les hommes des femmes souffrant de DC. Le deuxième objectif était d'investiguer si les coûts publics et privés associés à la DC étaient différents en fonction du sexe. Un échantillon de 441 femmes et 287 hommes qui étaient en attente de recevoir un premier rendez-vous dans l'une des huit CTMDs à travers le Canada ont accepté de participer à l'étude. Les patients ont ensuite complété une batterie de questionnaires auto-administrés couplée à une entrevue structurée. Un sous-échantillon (233 femmes et 137 hommes) a aussi complété un journal exhaustif des coûts publics et privés reliés à la douleur pour une période de trois mois. Les résultats obtenus montrent que le fardeau de la maladie associé à la DC était comparable pour les femmes et les hommes en ce qui a trait à l'intensité (moyenne et pire) de la douleur, l'interférence de la douleur dans diverses sphères de la vie quotidienne, la qualité de vie et le bien-être psychologique. Des résultats similaires pour les deux sexes ont aussi été rapportés pour ce qui est des coûts associés à la DC. Les résultats obtenus suite à une analyse de régression hiérarchique logistique (RHL) montrent, par ailleurs, que différents facteurs différencient significativement et de manière indépendante les hommes des femmes, incluant: le statut d'emploi, les circonstances entourant l'apparition de la douleur, l'intensité de la douleur présente, l'utilisation de certaines stratégies de gestion de la douleur, les croyances envers la douleur et le type de ressources de santé utilisé. Cette étude nous offre des pistes intéressantes concernant certaines variables qui peuvent être modifiables chez les patients et les patientes référées en CTMDs. Ces informations peuvent possiblement aider les cliniciens à être davantage sensibles aux différences de sexe et d'ainsi mieux cibler leur plan d'évaluation et d'intervention en conséquence..

THE CANADIAN STOP-PAIN PROJECT: THE BURDEN OF CHRONIC PAIN – DOES SEX REALLY MATTER?

Mélanie Racine^{a,b}, Dominique Dion^c, Gilles Dupuis^{a,d}, Denise N. Guerriere^e, Brandon Zagorski^f, Manon Choinière^{b,d,g} and the Canadian STOP-PAIN Research Group by alphabetical order : Robert Banner^h, Pamela M. Bartonⁱ, Aline Boulanger^j, Alexander J. Clark^k, Allan Gordon^l, Marie-Claude Guertin^m, Howard M. Intraterⁿ, Sandra M. LeFort^o, Mary E. Lynch^k, Dwight E. Moulin^p, May Ong-Lam^q, Philip Peng^l, Saifee Rashid^r, Yoram Shir^s, Paul Taenzerⁱ, Mark Ware^s

^a Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montréal (Québec) Canada

^b Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal (Québec) Canada

^c Department of Family Medicine and Emergency, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

^d Research Centre of the Montreal Heart Institute, Montréal (Québec) Canada

^e Department of Health Policy, Management, and Evaluation, University of Toronto, Toronto (Ontario) Canada

^f Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto (Ontario) Canada

^g Department of Anaesthesiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

^h University of Western Ontario, London (Ontario) Canada

ⁱ Calgary Chronic Pain Program, Alberta Health Sciences, Calgary (Alberta) Canada

^j Clinique de la douleur du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

^k Pain Management Unit, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax (Nova Scotia) Canada

^l Wasser Pain Management Clinic, Mount Sinai Hospital, Toronto (Ontario) Canada

^m Montreal Heart Institute, Coordinating Center, Montréal (Québec) Canada

ⁿ Health Sciences Centre Pain Clinic, University of Manitoba, Winnipeg (Manitoba) Canada

^o School of Nursing, Memorial University of Newfoundland, St-John's (Newfoundland) Canada

^p London Health Sciences Centre, London (Ontario) Canada

^q St-Paul's Hospital Pain Centre, Vancouver (British-Columbia), Canada

^r Multidisciplinary Chronic Pain Centre, University of Alberta, Edmonton (Alberta) Canada

^s Pain Centre of the McGill University Health Centre, Montréal (Québec) Canada

Number of text pages of the entire manuscript (including figures and tables): 27 pages

Number of tables: 3

Corresponding author:

Manon Choinière, Ph.D.

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

Hôtel-Dieu, Masson Pavilion

3850, St. Urbain Street, Room 8-211

Montreal (Quebec) Canada H2W 1T7

Telephone: 514-890-8000 Ext. 14082

Fax: 514-412-7027

Email: manon.choiniere@umontreal.ca

Summary

The human and economic burden of chronic pain is comparable in women and men on waitlists for treatment but they differ on some attributes.

ABSTRACT

The Canadian STOP-PAIN Project assessed the human and economic burden of chronic pain (CP) in individuals on waitlists of Multidisciplinary Pain Treatment Facilities (MPTFs). This article focuses on sex differences. The first objective was to examine the clinical characteristics and the bio-psycho-social factors that best differentiate women and men with CP. The second objective was to determine whether public and private economic expenditures associated with CP differ according to sex. The sample consisted of 441 women and 287 men who were waiting for treatment in eight university-affiliated MPTFs across Canada. Patients were evaluated using self-administered questionnaires and structured interviews. A sub-sample (233 women and 137 men) also completed a comprehensive diary in which they recorded their public and private pain-related expenditures over a three-month period. Our results revealed that the burden of illness associated with CP was comparable in both sexes with regard to average and worst pain intensity, pain impact on various aspects of daily living, quality of life and psychological well-being. The same was true for the societal costs of their pain. Results of our exploratory hierarchical logistic regression analysis showed that factors that differentiated men and women were; work status, certain circumstances surrounding pain onset, present pain intensity, current use of certain types of pain medication and pain management strategies, pain beliefs and utilization of particular health care resources. Some of these variables are modifiable, and this information may help clinicians to be more sensitive to some sex differences and to better plan their evaluation and intervention.

Keywords: chronic pain; gender; sex; waitlists; pain severity and interference; quality of life; psychological well-being; analgesic medication; non-pharmacological pain treatment; coping strategies, pain attitudes; health care utilization, economic costs.

1. Introduction

Prior to 1990, women were commonly excluded from preclinical and clinical studies due to their biological complexity (e.g., reproductive cycle). Afterwards, the National Institute of Health introduced a policy that required researchers to include women in medical and behavioural studies. This resulted in growing interest from the scientific community and governmental organizations for more comprehensive research to explore sex differences, leading to increased funding in the field. By the mid-1990s, Unruh *et al.* (1996) and Berkley *et al.* (1997) reviewed the literature on sex differences in pain perception. Their major conclusion was that chronic pain (CP) was more prevalent among females (F) than males (M). The former group was also at greater risk of experiencing a variety of recurrent pain, in multiple body regions. These authors also suggested that F reported greater pain severity and were more often disabled and psychologically affected by their pain (Berkley, 1997 ; Unruh, 1996). A recent critical review conducted by Fillingim *et al.* (2009) supported some of these findings. With the exception of a few studies (Andersson *et al.*, 1993 ; Currow *et al.*, 2010 ; Mantyselka *et al.*, 2001 ; Rashiq *et al.*, 2009), the most recent population-based studies showed that CP is a more prevalent condition in F worldwide (Bassols, Bosch *et al.*, 2002 ; Blyth *et al.*, 2001 ; Bouhassira *et al.*, 2008 ; Boulanger *et al.*, 2007 ; Buskila *et al.*, 2000 ; Catala *et al.*, 2002 ; Chrubasik *et al.*, 1998 ; Chung, Wong *et al.*, 2004 ; Fricker, 2003 ; Gerdle *et al.*, 2004 ; Hardt *et al.*, 2008 ; Meana, 2004 ; Millar, 1996 ; Moulin *et al.*, 2002 ; Mullersdorf *et al.*, 2000 ; Ng, Tsui *et al.*, 2002 ; Ramage-Morin *et al.*, 2010 ; Rustoen *et al.*, 2004 ; Sa *et al.*, 2008 ; Schopflocher *et al.*, 2003 ; Smith *et al.*, 2001 ; Tsang *et al.*, 2008 ; Unruh, Ritchie *et al.*, 1999 ; Van Den Kerkhof *et al.*, 2003 ; Watkins *et al.*, 2008 ; Yeo *et al.*, 2009). Similar results were found in primary care settings (Aggarwal *et al.*, 2006 ; Elliott *et al.*, 1999 ; Soares *et al.*, 2004 ; Stubbs *et al.*, 2010) and multidisciplinary pain treatment facilities (MPFTs) (Edwards, Augustson *et al.*, 2000 ; Green *et al.*, 2004 ; Hart-Johnson, 2010 ; Keogh, McCracken *et al.*, 2006 ; Kerr *et al.*, 2004 ; Konvicka *et al.*, 2008 ; Kronborg, Handberg *et al.*, 2009 ; Lame *et al.*, 2005 ; Mailis-Gagnon *et al.*, 2007 ; Marcus, 2003 ; Ndao-Brumblay *et al.*, 2010 ; Riley *et al.*, 2001 ; Turk *et al.*, 1999). Patients referred to these types of facility were found to be predominantly F, and they presented pain in a higher number of body regions than M.

Several studies (Edwards, Augustson *et al.*, 2000 ; Green *et al.*, 2004 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken *et al.*, 2006 ; Marcus, 2003 ; Novy *et al.*, 1996 ; Riley *et al.*, 2001 ; Turk *et al.*, 1999 ; Weir *et al.*, 1996) have documented other sex differences in the overall experience of CP (e.g., severity, physical and psychological impact, pain management strategies, use of health care resources, etc.) and/or attempted to understand the interrelationships between sex and pain-related variables (e.g., pain severity). However, some of these studies are based on small sample

sizes, while others examined a limited number of potential influencing factors. To our knowledge, none of these studies used an analytic approach in which sex was treated as the dependent variable and none examined the strength of its association with a wide variety of factors.

The Canadian STOP-PAIN Project assessed the human and economic burden of chronic pain (CP) in a large number of patients on waitlists of MPTFs. The results were published in two earlier papers (Choiniere *et al.*, 2010 ; Guerriere *et al.*, 2010). This article focuses on sex issues. The first objective was to examine the clinical pain characteristics and bio-psycho-social factors that best differentiate M and F who suffer from CP. The second objective was to investigate whether public and private economic expenditures associated with CP differ according to sex.

2. Methods

2.1. Design Overview

A cross-sectional, multicentre design combined with a three-month prospective follow-up in a subgroup of patients was carried out in a cohort of M and F suffering from CP. Potential participants were recruited from waiting lists of eight large university-affiliated MPTFs established in seven provinces across Canada. A multidimensional self-administered questionnaire coupled to a structured interview was used to assess the profiles of M and F. A sub-sample completed a self-administered costing tool for a three-month period to assess pain-related expenditures in both sexes.

2.2. Participants and procedure

Prior to study start, ethical approval was obtained from the Research Ethics Board (REB) of all participating sites (Montreal Heart Institute REB for the leading institution). A total of 3,343 CP patients were sent an invitation letter by the medical director of each MPTF to participate in the study. Forty percent of them (1,351/3,343) consented to be contacted by a research nurse, 191 could not be reached, 422 did not meet the eligibility criteria, and 10 did not complete the structured interview. Respondents were considered for participation only if they fulfilled the following criteria: 1) capable of providing informed consent, 2) 18 years or older, 3) suffering from pain (not cancer related) for at least six months, and without a condition requiring immediate evaluation and treatment, and 4) able to complete questionnaires in French or in English. The final study sample consisted of 728 patients (441 F and 287 M) (corrected response rate: 24.9%)¹². A full description of patient distribution per MPTF site as well as a flow diagram of response rate is provided in another published STOP-PAIN study (Choiniere *et al.*, 2010).

¹² The denominator of the corrected response rate was calculated by subtracting the number of excluded subjects from the total number of patients invited to participate (3343-422=2921).

A subgroup of 512 patients was randomly selected from the initial sample (70%) to complete the Ambulatory Home Care Record (AHCR) (© Coyte and Guerriere, 1998) (Guerriere *et al.*, 2006) on a daily basis over a three-month period in order to measure their public and private pain-related expenditures. A research nurse contacted each patient on a monthly basis and conducted a telephone interview to review the costs they recorded on the AHCR and to minimize any missing data.

2.3. Measures

The choice of questionnaires and assessment tools used in the present study was based on the recommendations of the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials Group (IMMPACT) (Dworkin *et al.*, 2005 ; Turk *et al.*, 2003) and on the study investigators' and collaborators' expertise in pain research. They were also chosen as a function of their adequate psychometric properties (e.g., validity, reliability), the availability of French and English versions, and the required time for completion.

Socio-demographic data included sex, age, education level, marital status, and current work status. M and F were asked about the duration of their pain (years or months) and its present pain intensity, along with average and worst pain intensity in the past 7 days, which were rated on a standard numeric rating scale (NRS) (0 = no pain to 10 = worst possible pain). Pain impact on various aspects of daily living was assessed with the interference items of the modified Brief Pain Inventory (BPI) using a 0-10 scale (0 = does not interfere, 10 = completely interferes) (Cleeland et Ryan, 1994 ; Tyler *et al.*, 2002). Sleep problems were investigated using 4 items of the Chronic Pain Sleep Inventory (CPSI) (4-point Likert scale: 1 = almost never, 4 = almost always) (Kosinski *et al.*, 2007). Quality of life was assessed by using the SF36 Health Survey version 2 (SF36v2) (Ware, Kosinski et Dewy, 2001), which measures functional health and well-being from the patient perspective. Only the results on the Physical and Mental Summary Scales were considered in the present study. The Physical Summary Scale includes items about functioning and evaluation of the ability of the patient to perform physical activities, while the Mental Summary Scale provides information about overall vitality, psychological distress, well-being, and social functioning. The Beck Depression Inventory (BDI-1) (Beck *et al.*, 1961) was used to assess depression levels as well as suicidal ideation (Q#9 of the BDI). Anxiety and anger levels were measured with a 0 to 10 NRS (0 = not at all, 10 = extremely). For cognitive measures, M and F were asked to complete the short version of the Survey of Pain Attitudes (SOPA-SF) (Jensen et Karoly, 2001 ; Jensen *et al.*, 1994), which consists of 14 items (5-point Likert scale: 0 = this is very untrue for me, 5 = this is very true for me), and assesses seven dimensions associated with patient's attitudes/beliefs about their pain. They also filled out the Pain Catastrophizing Scale (Sullivan, Bishop et Pivik, 1995) which is a 13-items questionnaire (4-point Likert scale: 0 = not

at all, 4 = all the time) which includes three subscales on rumination, exaggeration and helplessness. During the telephone or face-to-face interview with the research nurse, patients were asked questions about the 1) circumstances surrounding the onset of their pain, 2) their family pain history, which was defined as having one or more first- or second-degree family members affected by CP, 3) current medication used for pain, 4) current non-pharmacological pain-alleviating strategies/techniques (including the use of alcohol and illicit drugs), and 5) type of health care professionals consulted since pain onset.

Pain-related costs were measured with the AHCR (Guerriere *et al.*, 2006), an instrument that comprehensively assesses public--i.e. consultations with healthcare providers, laboratory and diagnostic tests, medications covered by government-sponsored drug programs--, and private expenditures. Private costs included 1) out-of pocket expenses incurred by the patients and their family members--i.e., expenditures for consultations with health care professionals not covered by provincial health government, household help, medications, and travel expenses, 2) time costs--i.e., monetary value assigned to the time patients and their family care givers dedicated to receiving and providing care, and 3) third party insurance--i.e., payments insurance companies made for health care services. Further details about the AHCR are provided in another STOP-PAIN article (Guerriere *et al.*, 2010) and other studies (Guerriere *et al.*, 2006 ; Guerriere *et al.*, 2006 ; Leong *et al.*, 2007 ; Stevens *et al.*, 2006).

2.4. Statistical analysis

Prior to analysis, the distributions of all the measures were examined separately. Some socio-demographic variables were dichotomized to ensure a sufficient number of patients per category. Using the same rationale, the measures under the domain "health behaviours and pain management strategies" were or have been dichotomized as currently "used" or "not used" (yes versus no). In a first set of analyses, means and frequencies were computed and independent t-test or chi-squared tests (χ^2) were performed to compare F and M patients on the following measures: 1) sociodemographic factors, 2) pain characteristics, 3) health behaviours and pain management strategies, 4) physical factors, 5) psychological factors, 6) cognitive factors, and 7) health care utilisation. To determine which factors were significantly associated with sex and best differentiated M from F, all the variables that were statistically significant ($p < 0.05$) in the univariate analyses were entered into an exploratory hierarchical logistic regression analysis (HLRA) model. Variables that were non-significant ($p > 0.05$) in each block were removed from the model at every step using a process of backward elimination. The HLRA included a total of 5 steps corresponding to 5 different domains of independent variables that were entered based on a conceptual framework describing the hierarchical inter-relationships between

variables (Victora *et al.*, 1997). The variables included in the socio-demographic domain were entered first with the rationale that sex differences in other domains will not be attributable to the patients' socio-demographic profile. Pain characteristics were entered in the second step while the variables included in the domain "health behaviours and pain management strategies" were entered in the third step, since these two sets of variables may influence the association between sex and the other domains not already entered in the model. The fourth domain included the physical, psychological, and cognitive factors, and these variables were entered all at once in the fourth step of the model to address whether they added predictive value over and above previously identified factors associated with sex. Variables grouped in the health care utilization domain were entered last in the model to ensure that the findings were not attributable to patients' general physical or psychological condition.

With regard to the economic analysis, a detailed description of the calculation of the economic costs of CP is provided in an earlier paper (Guerriere *et al.*, 2010). Pain-related costs of care were expressed in Canadian dollars, and were grouped into 5 categories: 1) public expenditures, 2) private expenditures which were subdivided into a) out-of pocket, b) third party insurance, and c) time costs, and 3) overall total costs. An extremely low case (cost: \$0.62) in the total public expenditures category was identified as an outlier and deleted from the analysis. Since the distributions of the categories of costs were positively skewed, a logarithmic transformation (using the log to the base 10) was carried out on the data, and sex comparisons were performed using independent t-tests.

3. Results

3.1. Comparisons between M and F patients suffering from CP

Results from the first set of univariate analyses are summarized in Table 4.1. Both groups were similar in terms of their socio-demographic profile with the exception of work status (see Section A in Table 4.1). Patients of M sex were more frequently unemployed or on disability (permanent or temporary) than F ($\chi^2 = 12.81$, $p < 0.000$). Females and M did not differ significantly in pain duration or average and worst pain intensity in the past 7 days (Section B, Table 4.1). A small but statistically significant group difference was found in the present pain intensity ratings ($F > M$, $t_{726} = 2.16$, $p = 0.03$). The circumstances surrounding pain onset varied significantly in F and M ($\chi^2 = 23.33$, $p < 0.000$), and significantly more F than M reported having a positive family history of CP ($\chi^2 = 5.28$, $p < 0.02$).

In terms of their health behaviours and pain management strategies (Section C, Table 4.1), more M than F were current smokers ($\chi^2 = 3.95$, $p = 0.05$), and compared to F, M made greater use of alcohol ($\chi^2 = 12.22$, $p < 0.000$), illegal drugs ($\chi^2 = 5.84$, $p = 0.02$) and cannabis ($\chi^2 = 12.73$, $p < 0.000$) to manage their pain. M took more long-lasting opioids ($\chi^2 = 6.35$, $p = 0.01$), while antidepressants ($\chi^2 = 8.21$, $p = 0.004$), anticonvulsants ($\chi^2 = 10.52$, $p = 0.001$), and muscle relaxants ($\chi^2 = 10.52$, $p =$

0.001) were used significantly more often by F. A higher proportion of F also reported taking natural products to alleviate their pain ($\chi^2 = 3.96$, $p = 0.05$). The results further showed that F made a significantly greater use of certain types of active strategies to manage their pain such as imagery technique ($\chi^2 = 5.78$, $p = 0.02$), pacing activities ($\chi^2 = 3.69$, $p = 0.05$), and physical therapy techniques including the application of ice ($\chi^2 = 4.65$, $p = 0.03$) and heat ($\chi^2 = 4.27$, $p = 0.04$), hydrotherapy/hot bath ($\chi^2 = 5.80$, $p = 0.02$), and acupuncture ($\chi^2 = 11.97$, $p = 0.001$). Other types of pain management strategies were employed at varying frequencies by both groups.

When F and M were compared in terms of the physical aspect of their quality of life, the impact of their pain on various aspects of daily living, and sleep problems, no significant group difference emerged (Section D, Table 4.1). The same was true for their psychological well-being—i.e., depression levels, suicidal ideation, anxiety, anger and mental aspect of their quality of life (Section E, Table 4.1). Group comparisons on cognitive factors such as the tendency to catastrophize in the face of pain revealed no significant sex difference on any of the PCS subscales (Section F, Table 4.1). Patients' pain attitudes as measured by the different subscales of the SOPA were also comparable in F and M except that patients who believed they were more disabled by their pain tended to be M ($t_{723} = -2.22$, $p = 0.03$) while those who thought that others, especially family members, should be more solicitous in response of their pain experience tended to be F patients ($t_{726} = 2.5$, $p = 0.01$).

F reported having consulted a greater number of health professionals in alternative medicine disciplines than their M counterparts ($t_{725} = 2.62$, $p = 0.01$) but this was not true for other medical, physical or counseling disciplines (Section G, Table 4.1).

3.2. Identification of factors that best differentiate M from F patients with CP

Table 2 shows the factors that significantly and independently differentiated M from F in the exploratory, certain circumstances surrounding pain onset and present pain intensity

hierarchical logistic regression analysis (HLRA). In the sociodemographic domain, work status was a significant differentiating factor (Cox and Snell pseudo- $R^2 = 0.021$). Being unemployed and/or on disability was more often associated with M than F sex (Odds Ratio (OR): 1.82, $p < 0.0001$).

In the second domain, pain characteristics such as family history of CP did not reach statistical significance in the regression model while it did at the univariate level. In contrast, certain circumstances surrounding the onset of pain and present pain intensity were retained in the HLRA (pseudo- $R^2 = 0.062$). Relative to M patients, F were twice less likely to have their CP due to an accident/trauma than to surgery (OR: $1 \div 0.43 = 2.32$, $p < .000$) or being associated with no precise event (OR: $1 \div 0.45 = 2.22$, $p < .000$). The results also showed that higher present pain intensity ratings were more likely to be reported by F than M (OR: 0.89, $p < .001$).

When the third domain of variables was entered into the regression model, the results revealed that a set of health behaviors and certain pain management strategies contributed to differentiate M and F over and above their work status, certain circumstances surrounding pain onset and present pain intensity (pseudo- $R^2 = 0.146$). A greater use of antidepressants (OR: 0.63, $p=0.009$), and anticonvulsants (and muscle relaxants) (OR: 0.48, $p = 0.003$) was significantly associated with F sex. The use of pain-alleviating techniques such as imagery (OR: 0.56, $p = 0.008$), hydrotherapy/hot bath (OR: 0.62, $p = 0.005$) and acupuncture (OR: 0.30, $p = 0.008$) was also reported significantly more often by F than M. In contrast, the use of cannabis to alleviate pain was twice as likely to be associated to M (OR: 2.56, $p < 0.000$). The same was true for the use of alcohol as a pain-relieving method (OR: 1.80, $p = 0.002$). Taking long-acting opioids or using illicit drugs to manage pain were not significant predictors of M sex when these variables were entered into the HLRA. The same was true for the use of tobacco. None of the physical and psychological factors were entered into the HLRA due to the lack of significant group differences at the univariate level (see Table 4.1). Similar results were observed for the cognitive factors with the exception of pain solicitude measured by one of the SOPA subscales (pseudo- $R^2 = 0.156$). Thinking that others should be more solicitous toward their pain experience was found to be significantly more associated with F than M sex (OR: 0.82, $p = 0.006$). That M believed they were more disabled by their pain than F (univariate significant result on the SOPA Disability Subscale) was not found to be a significant and independent differentiating factor in the regression model.

A last variable of the “health care utilization” domain was entered in the fifth step of the analysis as it contributed to improve the prediction of sex over and above all the other factors already entered into the model (pseudo- $R^2 = 0.163$, $p < 0.000$). Consulting a health care professional in alternative medicine disciplines was significantly more associated with F than M sex (OR: 0.82, $p = 0.018$).

3.3. Comparisons between the pain-related economic costs of CP in F and M patients

Seventy-two percent of the selected patients (370/512; F = 233, M = 137) completed the AHCR for at least one month. Others did not return the AHCR (125/512: 24.4%) or were excluded because they had their first appointment at the pain clinic (17/512: 3.3%). A total of 272 participants completed the AHCR for 3 months, 35 for 2 months, and 63 for one month. Table 4.3 shows the monthly pain-related costs for F and M patients by expenditure category. Wide variations were found in both groups but most of their total expenditures were privately financed. Sex comparisons revealed no significant difference in total public or private expenditures. The same was true for their total overall expenses.

4. Discussion

To our knowledge, this study is the first to explore the factors that best differentiate M and F patients who suffer from CP using sex as the dependent variable and a wide variety of bio-psycho-social parameters. Based on a large sample size, this study is also the first to compare the human and economic burden of CP in M and F patients on waitlists of MPTFs across Canada. Our results did not reveal sex differences in the burden of illness associated with CP. The impairment experienced in M and F was comparable in terms of pain severity (average and worst), its impact on various aspects of daily living, quality of life and psychological well-being. These results can perhaps be explained by the fact that these patients had been suffering from CP for many years (Mean > 8 years), and were typically referred to tertiary pain care centers after all other health care resources had been exhausted, and after various treatments including therapies in alternative medicine had been tried. Considering the long waiting lists of MPTFs (Lynch *et al.*, 2008 ; Peng *et al.*, 2007), it is not uncommon for these patients' condition to have considerably deteriorated both physically and psychologically (Choiniere *et al.*, 2010). It is therefore possible that both the pain duration and severity have contributed to reduce or eliminate sex differences with regards to pain intensity, pain interference, psychological distress, and quality of life.

Our results contrast with some of the conclusions of literature reviews by Berkley (1997), Fillingim *et al.* (2009) and Unruh (1996) who suggest that F experience CP of greater severity, and are more physically and psychologically disabled than M. However, several studies conducted with the population of patients referred to MPTFs (prior to the beginning of treatment) revealed results similar to ours, suggesting that F and M suffered from CP for an equivalent number of years (Edwards, Augustson *et al.* Fillingim, 2000 ; Green *et al.* Hart-Johnson, 2010 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken *et al.* Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996 ; Riley *et al.*, 2001 ; Turk *et al.* Okifuji, 1999) and have comparable pain intensity (Edwards, Augustson *et al.* Fillingim, 2000 ; Green *et al.* Hart-Johnson, 2010 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken *et al.* Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996 ; Turk *et al.* Okifuji, 1999), pain-related interference (Edwards, Augustson *et al.* Fillingim, 2000 ; Green *et al.* Hart-Johnson, 2010 ; Keogh, McCracken *et al.* Eccleston, 2006 ; Turk *et al.* Okifuji, 1999 ; Turner, Jensen *et al.* Romano, 2000), and depression and anxiety levels (Edwards, Augustson *et al.* Fillingim, 2000 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken *et al.* Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996 ; Riley *et al.*, 2001 ; Turner, Jensen *et al.* Romano, 2000). Other studies identified sex differences on some of the above parameters but their results go in both directions—i.e., $F > M$: (Lame *et al.*, 2005 ; Turk *et al.* Okifuji, 1999) or $F < M$: (Marcus, 2003).

Results of our exploratory regression analysis revealed some factors that contributed to differentiate M and F pain sufferers. Work status, certain circumstances surrounding pain onset, present pain intensity, current use of certain types of pain medication and pain management strategies,

pain beliefs and utilization of particular types of health care resources were significantly associated with a particular sex. Some findings, such as that the use of alcohol or cannabis for alleviating pain was significantly more frequent in M than F patients is of clinical interest as these situations may require further assessment and tailored clinical interventions. Reasons why M were significantly less inclined than F to use certain types of active pain management strategies such as imagery and physical therapy techniques are unclear and merit further elucidation. The greater tendency of F patients to believe that others should be more solicitous toward their pain experience may also require a tailored intervention involving, for example, family members and/or close friends.

Results from our study show that M and F did not differ according to their overall socio-demographic profile except for work status. Being unemployed or on disability was significantly associated with M sex. A study with patients referred to MPTFs also found that M were more frequently on disability leave compared to F (Weir *et al.*, 1996). Other studies failed to find any sex difference in employment status (Green et Hart-Johnson, 2010 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996). In the present study, we dichotomized the work status variable into two categories: unemployed/being on disability (temporary or permanent) versus full-time or part-time employed, homemaker, student and retired. This may have introduced some bias where: 1) F may have described themselves as homemaker even if they were disabled by their CP, and/or 2) M on disability differed from those who were unemployed. Another explanation may be that M were more likely to be unemployed or on disability leave because their pain onset was also more likely to be due to an accident/trauma related to work. It is also possible that women are less inclined to apply or receive disability benefits than men. All these questions merit further investigation and represent interesting research avenues. Additional studies are needed to develop more comprehensive conceptual model/frameworks that can be tested with sophisticated statistical analyses and thereby allow further elucidation of the factors that affect and/or mediate the experience of women and men who suffer from CP.

A good number of population-based studies report that F tend to make of larger utilization of health care resources and a greater use of prescribed pain medications than M (Bassols, Bosch et Banos, 2002 ; Boulanger *et al.*, 2007 ; Mullersdorf et Soderback, 2000 ; Ng, Tsui et Chan, 2002 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010 ; Unruh, 1996). In patients on waitlists for treatment in MPTFs, our study revealed that both M and F reported having consulted a comparable number of health care professionals in medical, physical and counselling disciplines. The only exception was in alternative medicine disciplines, for which F patients reported a greater number of consultations since pain onset. With regards to pain medication, F patients were found to take significantly more often antidepressants, anticonvulsants and muscle relaxants than M, and this was true irrespective of their

socio-demographic profile and pain characteristics. In a study with CP patients, Turk et al. (1999) did not find sex difference in the use of pain medications with the exception of antidepressants, which were more frequently prescribed to F. It is hard to say if the sex differences in the use of prescribed pain medications are attributable to 1) physicians' prescription bias, 2) men's reluctance to take some types of medication such as antidepressants, or 3) sex-related differences in medication efficacy or adverse side-effects. This whole field is clearly understudied and merits further investigation as it may have important clinical implications in terms of analgesic practices.

The second objective of our study was to compare the societal costs of CP in F and M patients on waitlists of MPTFs. The results revealed that the economic burden of their pain was substantial and no significant sex differences emerged in public, private or total pain-related expenditures. These results compare with those of a recent Danish study with CP patients referred to a MPTF (Kronborg, Handberg et Axelsen, 2009). In contrast, Weir et al. (1996) found that F referred to a pain clinic incurred more total direct expenditures and out-of-pocket expenses while M reported higher levels of indirect costs due to loss of income. However, comparing our results with other studies that focus on the costs of CP remains problematic for several reasons (Guerriere *et al.*, 2010). Most notably, unlike other studies that were not as all-inclusive in their methodology, the costing tool used in the present study considered all cost categories of public and private expenditures, including time costs.

Like any other study, the present one has several limitations, some of which have been discussed in two earlier publications (Choiniere *et al.*, 2010 ; Guerriere *et al.*, 2010). Briefly, this study characterized only M and F patients who were waiting for treatment in tertiary pain clinics. Therefore, our results cannot be generalized to other populations of patients with CP, such as those seeking care from family physicians. The lack of comprehensive diagnostic data on the participants precluded analysis of subgroups of patients suffering from different pain syndromes. Pooling all pain conditions together, rather than focusing on a single one, may have masked some sex differences that would have otherwise emerged. Another limitation of the present study is the low response rate (24.9%). Non-participants did not provide an informed consent form to collect data on their demographics or pain history, so it was not possible to assess the presence/absence of differences between them and the study participants. Therefore, severely affected patients may have been over-represented or under-represented in the sample of participants who completed the initial questionnaires and/or the AHCR. Finally, p-values from our multivariate regression model should be interpreted with caution because we used a hierarchical selection procedure coupled to step-wise backward elimination of non-significant variables in each block. Although superior to a pure stepwise selection model, the procedure we used may have nevertheless led to too small p-values. Our selection model strategies

may have over-optimistically selected too many variables, and the observed significant associations will need to be validated in other studies (Victora *et al.*, 1997).

Despite its limitations, our study provides valuable insight into the area of sex in CP. Our results suggest that the burden of illness associated with CP in individuals waiting for treatment in MPTFs is comparable in F and M patients, with regard to pain severity and interference, quality of life and psychological well-being. The same appears to be true for the societal costs of their pain. The factors that did differentiate M and F include; work status, certain circumstances surrounding pain onset, present pain intensity, current use of certain types of pain medications, pain management strategies, pain beliefs and utilization of particular types of health care resources. Some of these variables are modifiable, and this information may help clinicians to be more sensitive to possible sex differences and to better plan their evaluation and intervention.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors sincerely thank Mrs. Hélène Lanctôt, Research Coordinator of the STOP-PAIN Project, as well as the Research Nurses who were in charge of patient recruitment and data collection: Mrs. Mary Beth Booker, Linda Fergusson, Donna Hefferton, Denise Héroux, Louise Malysh, Paulette Nauss, Lynda Oliveros, Mala Ramu, Teralyne Wilson, Joanne Smith-Young, and Myrna Yazer. Thanks are due to Mrs. Emma Statford-Coytes from the Department of Health Policy, Management and Evaluation (Faculty of Medicine, University of Toronto) who entered the cost data. We also wish to thank Mrs. Li Zhu and Annick Fortier from the Biostatistics Service of the Montreal Heart Institute Coordinating Centre, Dr Jean Bégin from the Department of Psychology (Université du Québec à Montréal) who performed part of the statistical analyses. We are also thankful to Dr Marie-Pierre Sylvestre from the Bureau d'aide à la recherche du Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal for her statistical advice in the revised version of this manuscript. Finally, we thank Annette Hollmann for his helpful manuscript review and editing.

Funding sources

This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research/Rx&D Collaborative Research Program (Grant No. DOP 68175) in partnership with Pfizer Canada Inc. Additional funds were obtained from three research networks of Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ): the Oral

Health Research Network, the Neurosciences and Mental Health Research Network and the Rehabilitation Research Network. Mélanie Racine was a Canadian Institutes of Health Research Strategic Training Fellow in “Pain: Molecules to Community” (PM2C). Pfizer Canada Inc. did not influence the design, conduct, or reporting of the trial.

REFERENCE LIST

- Aggarwal, V. R., J. McBeth, J. M. Zakrzewska, M. Lunt et G. J. Macfarlane. 2006. «The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors?». *Int.J.Epidemiol.* vol. 35, no 2, p. 468-476.
- Andersson, H. I., G. Ejlertsson, I. Leden et C. Rosenberg. 1993. «Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization». *Clin.J.Pain.* vol. 9, no 3, p. 174-182.
- Bassols, A., F. Bosch et J. E. Banos. 2002. «How does the general population treat their pain? A survey in Catalonia, Spain». *J.Pain Symptom.Manage.* vol. 23, no 4, p. 318-328.
- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock et J. Erbaugh. 1961. «An inventory for measuring depression». *Arch.Gen.Psychiatry.* vol. 4, p. 561-571.
- Berkley, K. J. 1997. «Sex differences in pain». *Behav.Brain Sci.* vol. 20, no 3, p. 371-380.
- Blyth, F. M., L. M. March, A. J. Brnabic, L. R. Jorm, M. Williamson et M. J. Cousins. 2001. «Chronic pain in Australia: a prevalence study». *Pain.* vol. 89, no 2-3, p. 127-134.
- Bouhassira, D., M. Lanteri-Minet, N. Attal, B. Laurent et C. Touboul. 2008. «Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population». *Pain.* vol. 136, no 3, p. 380-387.
- Boulanger, A., A. J. Clark, P. Squire, E. Cui et G. L. Horbay. 2007. «Chronic pain in Canada: have we improved our management of chronic noncancer pain?». *Pain Res.Manag.* vol. 12, no 1, p. 39-47.
- Buskila, D., G. Abramov, A. Biton et L. Neumann. 2000. «The prevalence of pain complaints in a general population in Israel and its implications for utilization of health services». *Journal of Rheumatology.* vol. 27, no 6, p. 1521-1525.
- Catala, E., E. Reig, M. Artes, L. Aliaga, J. S. Lopez et J. L. Segú. 2002. «Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes». *Eur.J.Pain.* vol. 6, no 2, p. 133-140.
- Choiniere, M., D. Dion, P. Peng, R. Banner, P. M. Barton, A. Boulanger, A. J. Clark, A. S. Gordon, D. N. Guerriere, M. C. Guertin, H. M. Intrater, S. M. Lefort, M. E. Lynch, D. E. Moulin, M. Ong-Lam, M. Racine, S. Rashiq, Y. Shir, P. Taenzer et M. Ware. 2010. «The Canadian STOP-PAIN project - Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities?». *Can.J.Anaesth.* vol. 57, no 6, p. 539-548.

- Chrubasik, S., H. Junck, H. A. Zappe et O. Stutzke. 1998. «A survey on pain complaints and health care utilization in a German population sample». *Eur.J.Anaesthesiol.* vol. 15, no 4, p. 397-408.
- Chung, J. W. Y., T. K. S. Wong et C. W. C. Clark. 2004. «Gender differences in pain responses to calibrated noxious heat stimuli: a sensory decision theory analysis». *The Pain Clinic.* vol. 16, no 2, p. 131-137.
- Cleeland, C. S., et K. M. Ryan. 1994. «Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory». *Ann.Acad.Med.Singapore.* vol. 23, no 2, p. 129-138.
- Currow, D. C., M. Agar, J. L. Plummer, F. M. Blyth et A. P. Abernethy. 2010. «Chronic pain in South Australia - population levels that interfere extremely with activities of daily living». *Aust.N.Z.J.Public Health.* vol. 34, no 3, p. 232-239.
- Dworkin, R. H., D. C. Turk, J. T. Farrar, J. A. Haythornthwaite, M. P. Jensen, N. P. Katz, R. D. Kerns, G. Stucki, R. R. Allen, N. Bellamy, D. B. Carr, J. Chandler, P. Cowan, R. Dionne, B. S. Galer, S. Hertz, A. R. Jadad, L. D. Kramer, D. C. Manning, S. Martin, C. G. McCormick, M. P. McDermott, P. McGrath, S. Quessy, B. A. Rappaport, W. Robbins, J. P. Robinson, M. Rothman, M. A. Royal, L. Simon, J. W. Stauffer, W. Stein, J. Tollett, J. Wernicke et J. Witter. 2005. «Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations». *Pain.* vol. 113, no 1-2, p. 9-19.
- Edwards, R., E. M. Augustson et R. Fillingim. 2000. «Sex-specific effects of pain-related anxiety on adjustment to chronic pain». *Clinical Journal of Pain.* vol. 16, no 1, p. 46-53.
- Elliott, A. M., B. H. Smith, K. I. Penny, W. C. Smith et W. A. Chambers. 1999. «The epidemiology of chronic pain in the community». *Lancet.* vol. 354, no 9186, p. 1248-1252.
- Fillingim, R. B., C. D. King, M. C. Ribeiro-Dasilva, B. Rahim-Williams et J. L. Riley, III. 2009. «Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings». *J.Pain.* vol. 10, no 5, p. 447-485.
- Fricker, J. 2003. «Pain in Europe». Mundipharma International Ltd.
- Gerdle, B., J. Bjork, C. Henriksson et A. Bengtsson. 2004. «Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study». *J.Rheumatol.* vol. 31, no 7, p. 1399-1406.
- Green, C. R., et T. Hart-Johnson. 2010. «The adequacy of chronic pain management prior to presenting at a tertiary care pain center: the role of patient socio-demographic characteristics». *J.Pain.* vol. 11, no 8, p. 746-754.
- Green, C. R., S. K. Ndao-Brumblay, A. M. Nagrant, T. A. Baker et E. Rothman. 2004. «Race, age, and gender influences among clusters of African American and white patients with chronic pain». *J.Pain.* vol. 5, no 3, p. 171-182.
- Guerriere, D. N., M. Choiniere, D. Dion, P. Peng, E. Stafford-Coyte, B. Zagorski, R. Banner, P. M. Barton, A. Boulanger, A. J. Clark, A. S. Gordon, M. C. Guertin, H. M. Intrater, S. M. Lefort, M. E. Lynch, D. E. Moulin, M. Ong-Lam, M. Racine, S. Rashiq, Y. Shir, P. Taenzer et M. Ware. 2010. «The Canadian STOP-PAIN project - Part 2: What is the cost of pain for patients

- on waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities?». *Can.J.Anaesth.* vol. 57, no 6, p. 549-558.
- Guerriere, D. N., E. Tullis, W. J. Ungar, J. Tranmer, M. Corey, L. Gaskin, S. Carpenter et P. C. Coyte. 2006. «Economic burden of ambulatory and home-based care for adults with cystic fibrosis». *Treatments in respiratory medicine*. vol. 5, no 5, p. 351-359.
- Guerriere, D. N., W. J. Ungar, M. Corey, R. Croxford, J. E. Tranmer, E. Tullis et P. C. Coyte. 2006. «Evaluation of the ambulatory and home care record: Agreement between self-reports and administrative data». *Int.J.Technol.Assess.Health Care*. vol. 22, no 2, p. 203-210.
- Hardt, J., C. Jacobsen, J. Goldberg, R. Nickel et D. Buchwald. 2008. «Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States». *Pain Med*. vol. 9, no 7, p. 803-812.
- Hirsh, A. T., L. B. Waxenberg, J. W. Atchison, H. A. Gremillion et M. E. Robinson. 2006. «Evidence for sex differences in the relationships of pain, mood, and disability». *Journal of Pain*. vol. 7, no 8, p. 592-601.
- Jensen, M. P., et P. Karoly. 2001. «Self-report scales and procedures for assessing pain in adults». In *Handbook of pain assessment*, D. C. Turk et R. Melzack, p. 15-34. New York: Guilford Press.
- Jensen, M. P., J. A. Turner, J. M. Romano et B. K. Lawler. 1994. «Relationship of pain-specific beliefs to chronic pain adjustment». *Pain*. vol. 57, no 3, p. 301-309.
- Keogh, E., L. M. McCracken et C. Eccleston. 2006. «Gender moderates the association between depression and disability in chronic pain patients». *Eur.J Pain*. vol. 10, no 5, p. 413-422.
- Kerr, S., G. Fairbrother, M. Crawford, M. Hogg, D. Fairbrother et K. E. Khor. 2004. «Patient characteristics and quality of life among a sample of Australian chronic pain clinic attendees». *Intern Med J*. vol. 34, no 7, p. 403-409.
- Konvicka, J. J., T. A. Meyer, A. J. McDavid et C. R. Roberson. 2008. «Complementary/alternative medicine use among chronic pain clinic patients». *J.Perianesth.Nurs*. vol. 23, no 1, p. 17-23.
- Kosinski, M., C. C. Janagap, K. Gajria et J. Schein. 2007. «Psychometric testing and validation of the Chronic Pain Sleep Inventory». *Clin.Ther*. vol. 29 Suppl, p. 2562-2577.
- Kronborg, C., G. Handberg et F. Axelsen. 2009. «Health care costs, work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients». *Eur.J.Health Econ*. vol. 10, no 1, p. 5-13.
- Lame, I. E., M. L. Peters, J. W. Vlaeyen, M. Kleef et J. Patijn. 2005. «Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity». *Eur.J.Pain*. vol. 9, no 1, p. 15-24.
- Leong, V. W., D. N. Guerriere, R. Croxford et P. C. Coyte. 2007. «The Magnitude, Share and Determinants of Private Costs Incurred by Clients (and Their Caregivers) of In-home Publicly Financed Care». *Healthcare policy = Politiques de sante*. vol. 3, no 1, p. e141-159.

- Lynch, M. E., F. Campbell, A. J. Clark, M. J. Dunbar, D. Goldstein, P. Peng, J. Stinson et H. Tupper. 2008. «A systematic review of the effect of waiting for treatment for chronic pain». *Pain*. vol. 136, no 1-2, p. 97-116.
- Mailis-Gagnon, A., B. Yegneswaran, K. Nicholson, S. F. Lakha, M. Papagapiou, A. J. Steiman, D. Ng, T. Cohodarevic, M. Umana et M. Zurowski. 2007. «Ethnocultural and sex characteristics of patients attending a tertiary care pain clinic in Toronto, Ontario». *Pain Res.Manag.* vol. 12, no 2, p. 100-106.
- Mantyselka, P., E. Kumpusalo, R. Ahonen, A. Kumpusalo, J. Kauhanen, H. Viinamaki, P. Halonen et J. Takala. 2001. «Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care». *Pain*. vol. 89, no 2-3, p. 175-180.
- Marcus, D. A. 2003. «Gender differences in chronic pain in a treatment-seeking population». *J Gend.Specif.Med.* vol. 6, no 4, p. 19-24.
- Meana, M.; Cho, R.; DesMeules, M. 2004. «Chronic Pain: The Extra Burden on Canadian Women». *BMC.Womens Health.* vol. 4 Suppl 1, p. S17.
- Millar, W. J. 1996. «La douleur chronique». *Rapports sur la sant, - Statistiques Canada - 82-003*. vol. 7, no 4, p. 51-58.
- Moulin, D. E., A. J. Clark, M. Speechley et P. K. Morley-Forster. 2002. «Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia». *Pain Res.Manag.* vol. 7, no 4, p. 179-184.
- Mullersdorf, M., et I. Soderback. 2000. «The actual state of the effects, treatment and incidence of disabling pain in a gender perspective-- a Swedish study». *Disabil.Rehabil.* vol. 22, no 18, p. 840-854.
- Ndao-Brumblay, S. K., et C. R. Green. 2010. «Predictors of complementary and alternative medicine use in chronic pain patients». *Pain Med.* vol. 11, no 1, p. 16-24.
- Ng, K. F., S. L. Tsui et W. S. Chan. 2002. «Prevalence of common chronic pain in Hong Kong adults». *Clin.J.Pain.* vol. 18, no 5, p. 275-281.
- Novy, D. M., D. V. Nelson, P. M. Averill et L. A. Berry. 1996. «Gender differences in the expression of depressive symptoms among chronic pain patients». *Clin.J Pain.* vol. 12, no 1, p. 23-29.
- Peng, P., M. Choiniere, D. Dion, H. Intrater, S. LeFort, M. Lynch, M. Ong, S. Rashiq, G. Tkachuk et Y. Veillette. 2007. «Challenges in accessing multidisciplinary pain treatment facilities in Canada». *Can.J.Anaesth.* vol. 54, no 12, p. 977-984.
- Ramage-Morin, P. L., et H. Gilmour (2010). Chronic pain at ages 12 to 44. Ottawa, Statistics Canada
- Rashiq, S., et B. D. Dick. 2009. «Factors associated with chronic noncancer pain in the Canadian population». *Pain Res.Manag.* vol. 14, no 6, p. 454-460.
- Riley, J. L., M. E. Robinson, J. B. Wade, C. D. Myers et D. D. Price. 2001. «Sex differences in negative emotional responses to chronic pain». *J.Pain.* vol. 2, no 6, p. 354-359.

- Rustoen, T., A. K. Wahl, B. R. Hanestad, A. Lerdal, S. Paul et C. Miaskowski. 2004. «Gender differences in chronic pain--findings from a population-based study of Norwegian adults». *Pain Manag.Nurs.* vol. 5, no 3, p. 105-117.
- Sa, K. N., A. F. Baptista, M. A. Matos et I. Lessa. 2008. «Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil». *Pain.* vol. 139, no 3, p. 498-506.
- Schopflocher, D., H. Borowski, C. Harstall, D. Juzwishin, M. Ospina et P. Taenzer (2003). Chronic Pain in Alberta: A Portrait from the 1996 National Population Health Survey and the 2001 Canadian Community Health Survey. Edmonton, Alberta, Canada, Health Surveillance, Alberta Health: 1-26 p
- Smith, B. H., A. M. Elliott, W. A. Chambers, W. C. Smith, P. C. Hannaford et K. Penny. 2001. «The impact of chronic pain in the community». *Fam.Pract.* vol. 18, no 3, p. 292-299.
- Soares, J. J., et B. Jablonska. 2004. «Psychosocial experiences among primary care patients with and without musculoskeletal pain». *Eur.J.Pain.* vol. 8, no 1, p. 79-89.
- Stevens, B., D. Guerriere, P. McKeever, R. Croxford, K. L. Miller, J. Watson-MacDonell, S. Gibbins, M. Dunn, A. Ohlsson, K. Ray et P. Coyte. 2006. «Economics of home vs. hospital breastfeeding support for newborns». *Journal of advanced nursing.* vol. 53, no 2, p. 233-243.
- Stubbs, D., E. Krebs, M. Bair, T. Damush, J. Wu, J. Sutherland et K. Kroenke. 2010. «Sex Differences in Pain and Pain-Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain». *Pain Med.* vol. 11, no 2, p. 232-239.
- Sullivan, M. J. L., S. Bishop et J. Pivik. 1995. «The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation». *Psychological Assessment.* vol. 7, p. 524-532.
- Tsang, A., M. Von Korff, S. Lee, J. Alonso, E. Karam, M. C. Angermeyer, G. L. Borges, E. J. Bromet, K. Demyttenaere, G. de Girolomo, R. de Graaf, O. Gureje, J. P. Lepine, J. M. Haro, D. Levinson, M. A. Oakley Browne, J. Posada-Villa, S. Seedat et M. Watanabe. 2008. «Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders». *J.Pain.* vol. 9, no 10, p. 883-891.
- Turk, D. C., R. H. Dworkin, R. R. Allen, N. Bellamy, N. Brandenburg, D. B. Carr, C. Cleeland, R. Dionne, J. T. Farrar, B. S. Galer, D. J. Hewitt, A. R. Jadad, N. P. Katz, L. D. Kramer, D. C. Manning, C. G. McCormick, M. P. McDermott, P. McGrath, S. Quessy, B. A. Rappaport, J. P. Robinson, M. A. Royal, L. Simon, J. W. Stauffer, W. Stein, J. Tollett et J. Witter. 2003. «Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations». *Pain.* vol. 106, no 3, p. 337-345.
- Turk, D. C., et A. Okifuji. 1999. «Does sex make a difference in the prescription of treatments and the adaptation to chronic pain by cancer and non-cancer patients?». *Pain.* vol. 82, no 2, p. 139-148.
- Turner, J. A., M. P. Jensen et J. M. Romano. 2000. «Do beliefs, coping, and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain?». *Pain.* vol. 85, no 1-2, p. 115-125.

- Tyler, E. J., M. P. Jensen, J. M. Engel et L. Schwartz. 2002. «The reliability and validity of pain interference measures in persons with cerebral palsy». *Archives of physical medicine and rehabilitation*. vol. 83, no 2, p. 236-239.
- Unruh, A. M. 1996. «Gender variations in clinical pain experience». *Pain*. vol. 65, no 2-3, p. 123-167.
- Unruh, A. M., J. Ritchie et H. Merskey. 1999. «Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies?». *Clin.J.Pain*. vol. 15, no 1, p. 31-40.
- Van Den Kerkhof, E. G., W. M. Hopman, T. E. Towheed, T. P. Anastassiades et D. H. Goldstein. 2003. «The impact of sampling and measurement on the prevalence of self-reported pain in Canada». *Pain Res.Manag*. vol. 8, no 3, p. 157-163.
- Victora, C. G., S. R. Huttly, S. C. Fuchs et M. T. Olinio. 1997. «The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach». *Int J Epidemiol*. vol. 26, no 1, p. 224-227.
- Ware, J. E., Jr., M. Kosinski et J. E. Dewy (2001). How to Score Version 2 of the SF-36 Health Survey (Standard and Acute Forms), Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated
- Watkins, E. A., P. C. Wollan, L. J. Melton, III et B. P. Yawn. 2008. «A population in pain: report from the Olmsted County health study». *Pain Med*. vol. 9, no 2, p. 166-174.
- Weir, R., G. Browne, E. Tunks, A. Gafni et J. Roberts. 1996. «Gender differences in psychosocial adjustment to chronic pain and expenditures for health care services used». *Clin.J.Pain*. vol. 12, no 4, p. 277-290.
- Yeo, S. N., et K. H. Tay. 2009. «Pain prevalence in Singapore». *Ann.Acad.Med.Singapore*. vol. 38, no 11, p. 937-942.

Table 4.1
Comparisons between F and M patients on waiting lists of multidisciplinary pain treatment facilities

Variables	N	F	M	P-Value
A. Socio-demographic variables				
Age (mean (SD))	728	51.0 (13.3)	50.6 (11.4)	0.66
Marital status -% Married/common law ^a	728	62.6	66.2	0.32
Education level - % University/college/technical ^b	726	55.2	51.4	0.31
Work status – % unemployed/ on disability ^c	726	36.6	50.0	0.000*
B. Pain characteristics				
Pain duration (in years; mean (SD))	728	8.7 (8.8)	9.1 (9.7)	0.53
Family history of CP (% of yes)	725	48.4	39.7	0.02*
Circumstances surrounding pain onset:	728			0.000*
- Accident/trauma (%)		35.4	51.6	
- Illness (%)		8.6	10.1	
- Surgery (%)		20.9	13.2	
- No precise event (%)		29.9	20.2	
- Other (%)		5.2	4.9	
Pain intensity (NRS) (mean (SD))				
-Present pain	728	6.3 (2.3)	5.9 (2.4)	0.03*
- Average pain in the past 7 days	725	6.9 (2.0)	6.7 (1.9)	0.12
- Worst pain in the past 7 days	725	8.6 (1.6)	8.4 (1.6)	0.11

C. Health behaviors and pain management strategies				
Consumption habits (% of yes):				
- Tobacco	726	34.9	42.2	0.05*
- Alcohol to manage pain	728	20.9	32.4	0.000*
- Illicit drugs to manage pain	725	24.1	32.3	0.02*
Medication or products currently used to relieve pain (% of yes):				
- NSAIDS – coxibs	722	24.0	22.5	0.66
- Short-acting opioids	725	43.9	56.1	0.07
- Long-acting opioids	720	20.1	28.3	0.01*
- Antidepressants	724	45.1	34.4	0.004*
- Anticonvulsants	716	21.6	12.1	0.001*
- Muscle relaxants	716	21.6	12.1	0.001*
- Natural products	725	9.2	4.0	0.05*
- Cannabis	726	8.6	17.5	0.000*
Strategies currently used to alleviate pain (% of yes):				
- Implantable nerve stimulator	724	3.4	3.2	0.85
- Injections/blocks	726	6.6	4.5	0.25
- Relaxation	726	47.0	44.4	0.49
- Imagery	726	23.9	16.4	0.02*
- Hypnosis	726	2.5	0.7	0.07
- Distraction	726	62.0	58.0	0.28
- Biofeedback	726	2.5	2.1	0.73

- Massage	724	28.5	25.2	0.32
- Electro-stimulation (TENS)	725	13.2	14.7	0.57
- Acupuncture	727	8.8	2.4	0.001*
- Ice	726	37.5	29.7	0.03*
- Heat	727	59.2	51.4	0.04*
- Hydrotherapy/hot bath	726	54.8	45.8	0.02*
- Exercise	722	50.3	46.3	0.29
- Activity pacing	725	54.3	47.0	0.05*

D. Physical factors

Physical summary score of SF-36v2 (mean (SD)):

725	29.8 (8.2)	29.9 (8.6)	0.77
-----	------------	------------	------

Modified Brief Pain Inventory (mean (SD)):

- General activity	725	7.3 (2.3)	7.0 (2.3)	0.09
- Mood	726	6.7 (2.7)	6.5 (2.7)	0.30
- Walking ability	727	6.3 (3.1)	6.2 (3.0)	0.69
- Relations with others	727	5.7 (3.2)	5.6 (3.0)	0.91
- Sleep	727	7.0 (2.9)	7.1 (2.7)	0.63
- Normal work	726	7.6 (2.3)	7.4 (2.5)	0.29
- Enjoyment of life	727	7.2 (2.8)	7.3 (2.6)	0.62
- Recreational activities	726	7.8 (2.6)	7.8 (2.5)	0.65
- Social activities	726	7.0 (2.9)	7.0 (2.8)	0.98
- Self-care	725	4.6 (3.2)	4.4 (3.1)	0.52

Chronic Pain Sleep Inventory: "How often did you" (mean (SD)):

- Have trouble falling asleep because of pain?	721	3.0 (1.0)	3.0 (1.0)	0.53
- Need medication to fall asleep?	722	2.9 (1.2)	2.8 (1.2)	0.30
- Be awakened by pain during the night?	723	2.9 (1.0)	2.9 (1.0)	0.69
- Be awakened by pain in the morning?	721	3.0 (1.0)	2.9 (1.0)	0.28
- Have trouble staying awake during the day?	722	2.3 (1.0)	2.4 (0.9)	0.98
E. Psychological factors (mean (SD))				
Mental summary score of SF-36v2	725	37.6 (14.2)	38.3 (13.4)	0.50
Beck Depression Inventory (BDI)	723	19.2 (10.3)	18.1 (9.9)	0.15
Suicidal ideation (Q.#9 -BDI)	725	0.4 (0.6)	0.4 (0.6)	0.43
Anxiety (NRS)	726	5.2 (3.0)	5.0 (2.9)	0.44
Anger (NRS)	726	4.3 (3.2)	4.2 (3.1)	0.71
F. Cognitive Factors				
Pain Catastrophizing Scale (mean (SD)):				
- Rumination	725	10.3 (4.3)	10.5 (4.2)	0.47
- Magnification	725	5.5 (3.3)	5.6 (3.2)	0.65
- Helplessness	727	14.4 (6.0)	13.7 (6.0)	0.14
Survey of Pain and Attitudes (mean (SD)):				
- Pain control	723	1.6 (1.1)	1.6 (1.1)	0.88
- Disability	725	2.6 (1.2)	2.8 (1.2)	0.03*
- Harm	728	2.6 (1.0)	2.7 (1.0)	0.39
- Emotional	726	2.5 (1.2)	2.4 (1.2)	0.20

- Medication	728	3.3 (0.9)	3.3 (0.9)	0.73
- Solitude	728	2.1 (1.2)	1.9 (1.2)	0.01*
- Medical cure	727	1.8 (1.2)	1.8 (1.2)	0.42
G. Health care utilization				
Number of health care professionals consulted since pain onset:				
- Medical disciplines	723	3.9 (2.0)	3.8 (1.8)	0.21
- Physical disciplines	728	2.0 (1.2)	1.9 (1.2)	0.32
- Counseling disciplines	728	0.7 (0.9)	0.8 (0.9)	0.14
- Alternative medicine disciplines	727	0.9 (1.1)	0.7 (1.0)	0.01*

Abbreviations: SD, standard deviation; N, number of patients; F, females; M, males; NRS, numerical rating scale.

^a Education level was recoded into 2 categories: university/college/technique versus elementary school/high school.

^b Marital status was recoded into 2 categories: married/common law versus single/separated/divorced/widowed.

^c Current work status was recoded into 2 categories: unemployed/being on disability (temporary or permanent) versus being full time or part time employed, homemaker, student or retired.

* Indicate a statistically significant difference between F and M.

Table 4.2
Results of the hierarchical logistic regression analysis used to identify variables that differentiated M from F patients

Variables	β	SE	OR ^a (95%CI)	P-Value
Step 1 : Socio demographics variables				
Work status – unemployed/on disability vs. others	0.60	0.16	1.82 (1.34-2.48)	0.000
Step 2 : Pain characteristics				
Circumstances surrounding pain onset				
- Surgery vs. accident/trauma	-0.84	0.23	0.43 (0.28-0.68)	0.000
- No precise event vs. accident/trauma	-0.79	0.21	0.45 (0.30-0.68)	0.000
Present pain intensity ^c	-0.11	0.04	0.89 (0.84-0.96)	0.001
Step 3 : Health behaviours and pain management strategies				
- Alcohol	0.59	0.19	1.80 (1.23-2.63)	0.002
- Antidepressants	-0.46	0.18	0.63 (0.44-0.90)	0.009
- Anticonvulsants ^b	-0.73	0.24	0.48 (0.30-0.78)	0.003
- Cannabis	0.94	0.27	2.56 (1.52-4.33)	0.000
- Imagery	-0.58	0.22	0.56 (0.36-0.86)	0.008
- Acupuncture	-1.21	0.46	0.30 (0.12-0.73)	0.008
- Hydrotherapy/hot bath	-0.48	0.17	0.62 (0.44-0.87)	0.005
Step 4 : Physical, psychological, and cognitive factors				
Solicitude subscale of the SOPA ^c	-0.20	0.07	0.82 (0.72-0.95)	0.006
Step 5 : Health care utilization				
Number of professionals consulted in alternative disciplines ^c	-0.20	0.09	0.82 (0.69-0.97)	0.018

Abbreviation: F, females; M, males; β , Beta coefficient; SE, standard error of beta; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SOPA, Survey of Pain Attitude.

^a The dependant variable in the model (gender) was coded as 1 for F and 2 for M. Therefore, for a given variable X an OR greater than 1 indicates that M were more likely to have the characteristic represented by X if X was binary or to have a higher mean value of X if X was continuous. Conversely, an OR lower than 1 has a similar interpretation, this time for F instead of M.

^b Given that a perfect correlation was observed between the use of anticonvulsants and muscle relaxants, only the former was kept and entered into the regression model.

^c These variables are not binary but continuous. Therefore, there is an increment of OR for each unit of the scale. For example, for the Present Pain intensity, the OR to be a male is 0.89, or to be a female, 1.12 (1/.89). Knowing that the mean score of the PPI is 6.3, the OR of being a female is 7.06, that is 6.3 X 1.12

Table 4.3

Comparisons between F (N=233) and M patients (N=137) of monthly pain-related costs (Can. dollars) per patient per expenditure category

Abbreviations: F, females; M, males; SD: standard deviation.

Expenditure category	F			M			P-Value
	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	
PUBLIC EXPENDITURES	73	219	530	73	186	565	.698
PRIVATE EXPENDITURES							
A. Total out-of pocket	121	199	233	109	208	335	.401
B. Total private 3 rd party insurance	131	197	236	138	229	260	.393
C. Total time costs (patient + family caregiver)	970	2,468	2,925	1,667	3,374	3,535	.590
Total private costs (A+B+C)	1,140	2,584	2,946	1,611	3,477	3,586	.436
OVERALL TOTAL COSTS	1,362	2,749	3,029	1,764	3,564	3,610	.569

CHAPITRE V

DISCUSSION GÉNÉRALE

5.1 Préambule

L'objectif global du présent projet doctoral était d'examiner les différences de sexe en présence de douleur expérimentale (DE) et de douleur clinique de nature chronique (DC). L'intérêt de cette question réside dans une meilleure compréhension de cette problématique toute particulière qu'est l'expérience de la douleur telle que vécue par les hommes et les femmes. L'originalité de ce travail en ce qui a trait aux deux revues exhaustives des écrits scientifiques en DE qui ont été effectuées, est surtout en lien avec la méthodologie rigoureuse et détaillée qui fut utilisée. Tous les articles publiés sur le sujet entre 1998 et 2008 ont été répertoriés avec l'assistance d'une bibliothécaire médicale ayant développé une expertise particulière dans le recensement systématique de la littérature. La sélection des articles, de même que l'analyse des résultats, ont été effectués à partir de critères stricts et conservateurs. Un grand total de 172 articles a été révisé et synthétisé. Il est à noter que, comparativement à d'autres revues parues dans la littérature, la présente portait sur un nombre beaucoup plus élevé d'articles.

Le premier article issu de cette recension systématique s'intéressait à la nature des différences de sexe dans la perception de la DE alors que le deuxième article examinait les facteurs biopsychosociaux qui peuvent contribuer à ces différences. L'originalité de ces deux articles de revue des écrits scientifiques repose aussi sur le fait qu'ils soulèvent différentes questions ont ne peut plus pertinentes, non seulement d'un point de vue méthodologique (ex : seulement 22% des études répertoriées avait une puissance statistique suffisante afin de déceler des différences de sexe pour ce qui est de la douleur à la chaleur, à la pression, ischémique et électrique), mais aussi dans une perspective épistémologique (ex : Est-ce que l'utilisation de sujets sains dans les études en laboratoire est le meilleur paradigme pour examiner la douleur chez les femmes et chez les hommes ? Devrions-nous raffiner davantage nos modèles expérimentaux afin d'obtenir des résultats différentiels selon le sexe qui soient généralisables à la clinique ?). Ces nombreuses questions d'intérêt ont entre autres donné lieu à une série de suggestions et de recommandations concernant la poursuite de recherches

futures. L'idée était aussi d'offrir de nouvelles pistes de réflexion et de susciter un certain questionnement quant à la façon de poursuivre ce type de recherche dans un domaine qui est devenu relativement stagnant à différents égards, et qui ne permet toujours pas, malgré l'abondance de publications, d'arriver à des conclusions claires dans plusieurs cas.

Le deuxième grand volet du présent projet doctoral portait sur la différentielle des sexes auprès de patients souffrant de DC d'origines diverses, et ce, en termes du fardeau humain et économique de leur condition. Ce projet pancanadien est novateur puisqu'il s'agit de la première étude à examiner ce phénomène auprès d'un vaste échantillon de patients et de patientes en attente de recevoir un premier rendez-vous dans les CTMDs. De plus, il n'y a pas d'autre étude dans la littérature, à notre connaissance, qui ait utilisé une approche exploratoire où le sexe était traité comme la variable dépendante pour être ensuite mise en relation avec une grande variété de facteurs biopsychosociaux afin d'identifier ceux qui contribuent le mieux à différencier les hommes des femmes qui souffrent de DC. La plupart des études qui se sont penchées sur la différentielle des sexes auprès de la clientèle de patients référés dans les CTMDs avant que ne débute leur traitement ont été réalisées avec de petits échantillons. Souvent, ces études se sont davantage intéressées au sexe en tant que facteur pouvant agir comme variable modératrice, ou encore venir influencer, par exemple, l'incapacité fonctionnelle, l'intensité de la douleur ou la dépression. Cependant, ces études n'ont pas tenu en compte une aussi grande panoplie de paramètres, contrairement à la présente étude.

Les prochaines sections résument et discutent les résultats obtenus dans chacun des deux grands volets du présent projet doctoral. Les limitations et considérations méthodologiques des approches utilisées sont également discutées et des avenues de recherches futures, de même que des stratégies d'application et de transfert des connaissances, sont suggérées.

5.2 Volet 1 – Revue systématique sur la différentielle des sexes et la perception de la douleur expérimentale

5.2.1 Les hommes et les femmes perçoivent-ils différemment la douleur expérimentale ? (article 1)

Le premier objectif de la revue systématique des écrits scientifiques menée dans le cadre de ce projet doctoral était de vérifier l'hypothèse *a priori*, que les femmes en santé (sujets sains) présentent une plus grande sensibilité à la DE que les hommes. Pour ce faire, 122 articles parus entre 1998 et 2008 ont été répertoriés, analysés et synthétisés, ce qui a permis de dégager les grandes conclusions suivantes. *Pour ce qui est du seuil de détection de la douleur*, les études ont montré que les femmes avaient des seuils comparables à ceux des hommes pour la douleur au froid (77% des

expérimentations) et pour la douleur ischémique (100%). Cependant, les femmes détectaient plus rapidement la douleur que les hommes pour ce qui est de la modalité à la pression (100% des études possédant une puissance statistique suffisante selon Riley *et al* (1998)). Les études ayant utilisé un modèle expérimental de douleur à la chaleur (56% des études avec une puissance statistique suffisante selon Riley *et al* (1998)) et de douleur électrique (53%) obtiennent des résultats suggérant une différence de sexe où les femmes présenteraient des seuils de détection de douleur plus bas en comparaison des hommes. *Pour ce qui est du seuil de tolérance à la douleur*, plus de 80% des expérimentations ayant utilisé des stimuli thermiques (chaleur, froid) et 86% de celles ayant employé des stimuli à la pression ont montré que les femmes toléraient moins longtemps la douleur en comparaison des hommes. Ceci ne semblait pas être toutefois le cas pour la douleur ischémique (100% des expérimentations). *Pour ce qui est de l'intensité de douleur perçue*, l'ensemble des études répertoriées n'a pas réussi à démontrer que les femmes ressentaient des douleurs plus intenses que les hommes, ceci étant vrai pour presque toutes les modalités douloureuses mesurées — c.-à-d., à la chaleur (47% des expérimentations), au froid (60%), électrique (62%), ischémique (75%), musculaire (76%) et à la pression (83%). Des résultats dans la même direction ont aussi été observés pour ce qui est de l'aspect désagréable de la douleur bien qu'un nombre plus limité d'études a mesuré cette caractéristique. Certaines modalités employées dans les études en laboratoire telles que la douleur de type chimique (capsaïcine) et viscérale ne possédaient pas un nombre suffisant d'études (≤ 3) ayant mesuré les différences selon le sexe pour en dégager des conclusions claires. Similairement, nous avons répertorié une seule étude en douleur électrique qui a examiné les différences de sexe dans la tolérance, une autre a mesuré le seuil de détection et une dernière la tolérance à la douleur musculaire. Par conséquent nous ne pouvons rien conclure à ce point-ci. Il est intéressant de remarquer que la modalité douloureuse qui semblait la plus discriminante des différences de sexe était l'algomètre à la pression; ceci étant d'autant plus vrai lorsque les études possédaient un nombre de sujets sains suffisant afin d'évaluer les différences entre les femmes et les hommes (Riley *et al.*, 1998). Les résultats obtenus montrent que les femmes présentaient des seuils de détection et de tolérance à la douleur plus bas en comparaison des hommes lorsque soumis à l'algomètre à la pression. Cependant, les deux sexes rapportaient une intensité de douleur comparable et aucune de ces études n'a mesuré la nature désagréable de la douleur. En comparaison, lorsque la douleur à la pression était induite par l'emploi de filaments de Weinstein-Semmes, les hommes et les femmes rapportaient des résultats similaires dans la majorité des cas. Ces résultats mériteraient certainement d'être davantage investigués.

Il est étonnant de constater que les recherches en laboratoire ayant utilisé des stimuli profonds, toniques et de longue durée tels que la capsaïcine, le glutamate, les solutions salines

hypertoniques ou la douleur ischémique ne semblaient pas davantage se distinguer des autres études (exception faite de la douleur à la pression) et ne nous permettaient donc pas d'établir un portrait clair et cohérent des différences de sexe dans la perception de la douleur en DE. Pourtant, ces types de stimuli sont reconnus comme étant les modalités qui miment le mieux la douleur clinique (Rainville *et al.*, 1992 ; Sherman et LeResche, 2006). À titre d'exemple, il aurait pu être attendu pour ce qui est des douleurs thermiques que l'utilisation d'une méthode de type *cold pressure task*, qui active des récepteurs plus profonds en comparaison à une procédure à l'aide d'une thermode qui active, elle, essentiellement des récepteurs cutanés, présenterait un *pattern* de résultats différents en fonction du sexe, compte tenu de leur mécanisme distinct. Cependant, il est intéressant de remarquer que la plus grande tolérance des hommes en comparaison des femmes pour ce qui est de la douleur à la chaleur et au froid serait comparable entre ces deux modalités, bien que la majorité des études ayant regardé la douleur à la chaleur ont utilisé une thermode alors que la plupart de celles qui ont regardé la douleur au froid ont utilisé un *cold pressure task*. Comment ces résultats s'expliquent-ils ? Nous pourrions spéculer qu'il s'agit ici de la nature thermique des stimuli employés, plutôt que la méthode utilisée (stimuli profonds ou non) qui viendrait différencier les hommes et les femmes quant à leur niveau de tolérance ? Davantage d'études seraient toutefois nécessaires afin de vérifier cette question d'intérêt. Finalement, les seuls résultats qui semblent converger dans la direction que les différences de sexe seraient plus importantes lors de l'utilisation de stimuli profonds concernent la douleur mécanique, où l'algomètre à la pression qui recrute des nocicepteurs de tissus profonds montre des différences de sexe pour ce qui est du seuil de détection et de la tolérance à la douleur, alors qu'en contrepartie les filaments Weinstein-Semmes, qui sont généralement employés afin d'évaluer la sensibilité cutanée, n'obtiennent pas de différence en fonction du sexe.

Les conclusions de la présente recension des écrits scientifiques suggèrent que la présence ou l'absence de différences de sexe en réponse à la DE semblait varier en fonction des modalités douloureuses employées et de la caractéristique examinée (seuil de détection, tolérance, intensité, nature désagréable) ce qui semble en contradiction avec le concept d'une sensibilité à la douleur généralisée qui serait plus grande chez les femmes que chez les hommes soumis à une DE en laboratoire (Greenspan *et al.*, 2007 ; Hastie *et al.*, 2005). Serait-il alors possible que les différences de sexe ne s'expliquent pas simplement par un ou des facteurs non spécifiques (ex. : biais de réponse selon le genre (masculinité/féminité), sommation temporelle plus prononcée chez les femmes, etc.) qui agiraient sur toutes les modalités indistinctement ? Il serait envisageable de penser que les différences observées dans la présente recension en ce qui a trait par exemple à la tolérance puisse s'expliquer par une différence pouvant être associée soit à des mécanismes biologiques, soit à des facteurs psychologiques ou sociétaux qui seraient possiblement plus spécifiquement sollicités dans certains

modèles de douleur (ex : douleur thermique, à la pression) en comparaison de d'autres (ex : douleur ischémique). Par exemple, il serait plausible que la tolérance à la DE soit davantage influencée par des variables de genre, comme un plus grand stoïcisme chez les hommes en comparaison des femmes.

La plupart des études présentaient un portrait comparable en ce qui a trait à l'intensité de la douleur ainsi que sa nature désagréable où il n'y aurait pas de manière congruente des différences entre les hommes et les femmes soumis à des tâches douloureuse en laboratoire, et ce, pour pratiquement l'ensemble des modalités douloureuses employées. Une des raisons pouvant expliquer ces résultats pourrait être en lien avec un problème de co-dépendance entre les variables dépendantes. Par exemple, serait-il possible que la tolérance maximale des femmes soit atteinte au même niveau d'intensité de douleur rapportée par les hommes, pouvant ainsi donner une impression erronée c.à.d. les femmes toléraient dans les faits moins la DE, mais elles présenteraient une intensité de douleur semblable à celle obtenue par les hommes ? Bien qu'un biais de co-dépendance entre les variables dépendantes soit possible, il est intéressant de constater que dans les devis expérimentaux où la tolérance n'était pas sous étude (ex : tolérer une douleur au froid pour une période de 60 ou 90 secondes), les deux sexes ont complété la tâche expérimentale, et pourtant, les différences quant à leur niveau d'intensité de douleur ne montraient pas une tendance autre que celle obtenue dans les études ayant mesuré la tolérance. N'en demeure pas moins que le problème de co-dépendance devrait être davantage considéré dans les recherches futures et le lecteur est invité à consulter la section 5.2.4. sur les considérations méthodologiques et avenues de recherche futures afin d'obtenir des détails additionnels concernant cette question et nos recommandations.

On ne saurait passer sous silence le fait que les résultats de la présente revue vont relativement à l'encontre de certaines des grandes conclusions qui sont dégagées dans d'autres revues de la littérature, où il est rapporté que les femmes ont habituellement une plus grande réponse à la DE que les hommes, et ce, pour la plupart des modalités douloureuses évaluées en laboratoire (Fillingim *et al.*, 2009 ; Fillingim et Maixner, 1995 ; Mogil, 2006). Ceci peut, entre autres, s'expliquer par la méthodologie rigoureuse et conservatrice de l'approche utilisée ici, laquelle a aussi permis de répertorier un plus grand nombre d'articles. De plus, des critères stricts et conservateurs ont été utilisés pour sélectionner et analyser ces mêmes articles, et ce, afin de réduire les biais au chapitre des conclusions (Cochrane Bias Methods, 2009). N'ont été incluses que les études où aucune manipulation expérimentale n'avait été employée avant la tâche douloureuse, à moins que des données pour un groupe de contrôle étaient disponibles ou qu'il n'y avait pas eu d'effet d'interaction entre la ou les variables étudiées et le sexe. Le processus d'analyse des études s'appuyait, par ailleurs, sur un souci de ne pas insister sur un seul résultat qui était statistiquement significatif (p. ex., une méthode de calcul donnée sur une échelle donnée à l'intérieur d'une modalité donnée) alors que tous les autres ne

l'étaient pas. Ainsi, dans le cas où différents sites anatomiques avaient été testés ou lorsque des stimuli comme la température, les dosages ou les conditions d'exercices étaient variables, les différences de sexe devaient être présentes dans plus de 50% des expérimentations/études pour être rapportées comme telles. Lorsque plus d'un instrument de mesure avait été utilisé (p. ex., échelle visuelle analogique + Questionnaire McGill sur la douleur) ou lorsque différentes méthodes de calculs statistiques avaient été employées (p. ex., moyenne + aire sous la courbe), les résultats ont été rapportés selon un ordre de priorité préétabli sur la base de la fréquence d'utilisation dans la littérature. Il est à noter que l'échelle visuelle analogue, l'échelle numérique et l'échelle verbale ont été montrées dans la littérature comme étant des instruments qui possédaient de bonnes propriétés psychométriques et qui étaient aussi équivalents en termes de validité et de fidélité (Jensen et Karoly, 2001). Le Questionnaire McGill sur la douleur présente aussi de bonnes propriétés psychométriques; bien qu'il soit généralement moins utilisé dans les études en laboratoire (Melzack, 1975 ; Melzack, 1987). Ceci fait en sorte que nous avons décidé d'ordonner les mesures en fonction de leur fréquence, compte tenu qu'elles étaient semblables en termes de leurs qualités psychométriques. Enfin, lorsque cela était possible, les résultats ont été rapportés en tenant compte de la présence/absence de puissance statistique des études en se basant sur les recommandations émises par Riley *et al.* (1999). Ces auteurs suggèrent en effet que l'absence de différences de sexe dans la réponse à la DE est souvent attribuable à un manque de puissance statistique causé par l'utilisation de petits échantillons de sujets.

Nous sommes conscients que cette méthode de point de coupure à 50% demeure somme toute arbitraire et qu'elle peut, en l'occurrence, présenter certaines limites. Certains lecteurs peuvent ne pas trouver ce critère suffisamment strict alors que d'autres lecteurs pourraient penser, au contraire, qu'il est trop restrictif. Nous avons voulu ici favoriser l'hypothèse nulle où *a priori* les femmes et les hommes ne différaient pas dans leurs réponses envers la douleur expérimentale et ainsi nous protéger de trop vouloir contrôler l'erreur de type I par rapport à l'erreur de type II. Cette approche de présence versus absence de différence de sexe nous a tout de même permis d'obtenir des résultats qui correspondaient pour la plupart à ceux rapportés dans la méta-analyse de Riley *et al* (1998). Finalement, il est important de considérer que ce choix, bien qu'imparfait, s'est fait en fonction de nos connaissances dans le domaine, de nos lectures approfondies sur la façon de faire des revues systématiques, ainsi que de notre désir d'établir des critères méthodologiques précis afin de répertorier et faire une synthèse rigoureuse des écrits scientifiques dans le domaine de la différentielle des sexes, ce qui n'avait jamais été fait auparavant. Ce souci pourrait entre autres inciter d'autres chercheurs à développer des critères méthodologiques qui viendraient possiblement pallier aux limites de ceux qui ont été employés dans la présente recension systématique.

5.2.2 Les facteurs biopsychosociaux peuvent-ils influencer différemment la perception de la douleur expérimentale chez les hommes et chez les femmes ? (article 2)

Pour répondre à cette question, le deuxième article de revue systématique des écrits scientifiques inclus dans la présente thèse a examiné un total de 129 articles de la littérature entre 1998-2008 avec l'objectif de mieux comprendre les facteurs et les mécanismes pouvant contribuer à expliquer les différences de sexe chez les sujets sains soumis à une tâche de DE. Les conclusions générales s'inscrivent dans le cadre d'une approche biopsychosociale de la problématique de la DC qui est présentée de façon plus détaillée dans l'article 2 (voir chapitre III). Brièvement, pour ce qui est des variables de nature biologique, la cohérence des résultats à l'effet que les facteurs génétiques, hormonaux (estrogènes, androgènes, hormone de stress (cortisol)) et physiologiques (pression sanguine, battement cardiaque, activité électrodermale) puissent contribuer aux différences de sexe dans la sensibilité à la DE chez les sujets sains est soit faible, soit insuffisante ou même absente. Pour ce qui est des mécanismes au niveau des systèmes nerveux périphérique et central, certaines études suggèrent que les phénomènes de sommation temporelle de la douleur, d'allodynie et d'hyperalgésie secondaire seraient plus prononcés chez les femmes que chez les hommes. Les autres mécanismes tels que la sensibilisation périphérique et la sommation spatiale ne semblent toutefois pas être impliqués dans les différences de sexe dans la DE. Bien que plusieurs études aient testé l'hypothèse que les systèmes inhibiteurs endogènes (système μ -opioïde, les contrôles inhibiteurs descendants nociceptifs, l'analgésie induite par le stress) seraient moins efficaces chez les femmes en comparaison des hommes, les résultats des recherches appuyant cette hypothèse sont mitigés et ne s'appliquent pas nécessairement à l'ensemble des modalités douloureuses. En ce qui a trait aux facteurs psychologiques, il semblerait que la dépression ne soit pas un facteur modérateur des différences de sexe observées dans la perception de la DE. Pour ce qui est du stress, de l'anxiété et de la sensibilité à l'anxiété, des résultats incohérents ou contradictoires ont été observés dans les études en ce qui concerne la direction de l'association entre ces facteurs et la perception de la DE en fonction du sexe. Bien que basés sur une seule étude en laboratoire, certains résultats suggèrent que la combinaison entre la douleur perçue comme une menace (*threat appraisal*) (> chez les femmes) et la perception du rôle (> féminité) peut partiellement modérer la relation entre le sexe et la douleur. De plus, les résultats obtenus semblent montrer qu'avoir une faible perception d'auto-efficacité ou de contrôle (*self-efficacy/control belief*) face à la douleur pourrait expliquer, du moins en partie, pourquoi les femmes seraient plus sensibles à la DE en comparaison des hommes. La tendance à la dramatisation (*catastrophizing*) pourrait aussi faire office de modérateur partiel entre les différences de sexe et la réponse à la douleur. Par contre, des variables psychosociales telles que les traits de personnalité masculinité-féminité seraient possiblement davantage impliquées dans les différences de sexe dans la DE. Les habiletés d'adaptation

envers la douleur (*adaptive coping strategies*) pourraient aussi avoir un rôle significatif à jouer. Les femmes s'adaptent de manière plus adéquate à la douleur en laboratoire lorsque les stratégies de *focus* attentionnel ou de réinterprétation des sensations douloureuses sont utilisées alors que la distraction serait plus efficace pour les hommes. Par contre, la manipulation expérimentale des attentes chez les deux sexes semble influencer la perception de la douleur. Par ailleurs, il y a peu d'évidence dans la littérature actuelle qui soutient l'hypothèse que le sexe de l'expérimentateur jouerait un rôle dans la relation entre le sexe et la DE. Il est intéressant de remarquer que les quelques études rapportant des différences entre les hommes et les femmes semblaient toutefois montrer des résultats congruents, où les deux sexes auraient de meilleures performances (plus grande tolérance, moins d'intensité de douleur rapportée) lorsqu'ils sont testés par un expérimentateur du sexe opposé. Finalement, certains résultats suggèrent que l'historique antérieur de la personne (épisode récent de douleur, modèle familial de douleur, historique d'abus sexuel dans l'enfance) pourrait davantage influencer la réponse à la DE chez les femmes que chez les hommes. Toutefois, ces résultats n'étaient pas concordants pour l'ensemble des modalités douloureuses et/ou les réponses à la douleur qui ont été mesurées nécessitent davantage d'investigation.

Il est à noter que certaines des conclusions du présent article diffèrent quelque peu de celles obtenues dans la revue récemment publiée par Fillingim *et al.* (2009). Cependant, ces auteurs n'avaient pas utilisé une approche systématique pour réviser la littérature. De plus, nous avons porté un soin tout particulier à ce que chaque facteur biologique, psychologique ou social qui avait été étudié dans chacun des articles sélectionnés soit inclus et répertorié dans les sections correspondantes de la revue. Récemment, Popescu *et al.* (2010) ont publié une excellente revue systématique sur les différences de sexe dans la modulation des contrôles inhibiteurs descendants nociceptifs, où ils ont quantifié statistiquement l'étendue des différences de sexe observées. Cependant, dans le cas présent, il n'était pas possible d'utiliser une approche similaire à cause du grand nombre de facteurs et de mécanismes qui ont été couverts (cf section 5.2.3). Néanmoins, nos conclusions en ce qui a trait aux différences entre les hommes et les femmes dans la modulation des contrôles inhibiteurs descendants nociceptifs ne sont pas très différentes de celles présentées par Popescu *et al.* (2010).

Il est important de mentionner que les résultats et conclusions qui se dégagent de la présente revue systématique doivent être traités avec une grande prudence pour les raisons suivantes. Premièrement, certaines études (Chapman *et al.*, 1999 ; Henderson, Gandevia et Macefield, 2008 ; Lundstrom *et al.*, 2005 ; Smith *et al.*, 2006 ; Tousignant-Laflamme, Rainville et Marchand, 2005) ont réussi à identifier des différences entre les hommes et les femmes en termes de facteurs ou mécanismes pouvant influencer la douleur, mais leurs résultats ne se sont pas traduits en des différences significatives de sexe dans la réponse à la DE (p. ex. intensité de la douleur) ou encore les différences

trouvées étaient souvent de faible taille et elles n'étaient pas nécessairement significatives sur l'ensemble 1) des modalités douloureuses employées (ex : douleur thermique, à la pression, etc.), 2) des sites anatomiques testés, 3) et des caractéristiques de la douleur mesurées (ex : seuil de détection, intensité, etc.). Enfin, et de façon plus importante encore, l'impact et la pertinence clinique de ces divers résultats pour les patients qui souffrent de douleur aiguë ou chronique doivent être tenus en compte puisqu'ils demeurent, somme toute, largement limités (Fillingim *et al.* (2009)). Finalement, il est important de soulever le point que les résultats présentés dans certaines des sections, sur les facteurs/mécanismes biopsychosociaux, sont limités à un petit nombre d'études qui ont souvent été réalisées sur de petits échantillons de sujets sains, et/ou ont employé une méthode qui diverge entre les études ce qui fait en sorte qu'il devenait difficile, voire impossible, d'en dégager des conclusions claires. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que les effets de certains facteurs biopsychosociaux soient discordants, minimaux ou absents.

Compte tenu des considérations méthodologiques présentées ci-dessus, nous voulions inclure toutes les études ayant examiné les facteurs biopsychosociaux même lorsqu'aucune différence de sexe n'était observée pour ce qui est du seuil de détection de la douleur, de la tolérance, de l'intensité ou de son aspect désagréable; cette absence de différence a toutefois été bien spécifiée dans le texte. Ce choix peut être questionnable où certains pourraient considérer ces études comme étant non-pertinentes pour comprendre ces facteurs/mécanismes. Ce point est défendable et il pourrait même être considéré comme une limite de la présente recension. Cependant, nous pensons que même si certains facteurs/mécanismes ne se sont pas traduits directement par des différences entre les hommes et les femmes dans la DE, il n'en demeure pas moins important de les explorer. Rappelons ici que notre but n'était pas de nous centrer uniquement sur les études ou les modèles expérimentaux susceptibles de montrer une différence sexuelle, mais bien de répertorier et de faire la synthèse de l'ensemble des études indistinctement du fait des résultats démontrant ou non une différence de sexe. À titre d'exemple, l'étude de Smith *et al.* (2006) s'est intéressée au système endogène inhibiteur à l'aide de technique d'imagerie. Les résultats montrent que les femmes qui présentaient des niveaux d'estrogènes bas manifestaient une moins grande activation du système endogène opioïde en comparaison des hommes et des femmes ayant un niveau d'estrogène élevé. Les résultats ne se traduisant toutefois pas en des différences pour ce qui est de l'intensité de la douleur perçue. Ces résultats, montrent en outre un *pattern* complexe qui nécessiterait probablement d'être davantage investigué à la lumière des considérations et des recommandations présentées dans la section 5.2.4, ce qui nous permettrait possiblement de développer des devis expérimentaux davantage sensibles à la discrimination des différences de sexe dans la perception de la DE.

5.2.3 Limites de la revue systématique

La présente revue systématique comportait certaines limitations qui méritent d'être soulignées et discutées. Bien qu'un grand nombre d'études ait été répertorié dans les bases de données, elles ont été ciblées et incluses dans la revue en se basant uniquement sur le résumé, le titre et les mots clés des articles. Ceci implique qu'il est possible que des articles potentiellement pertinents aient été exclus. Cependant, même en utilisant des critères d'inclusion et d'exclusion des études, il n'en demeure pas moins que la présente recension systématique inclut plus d'articles que n'importe quelle autre revue publiée antérieurement, celles-ci n'ayant souvent pas employé de critères explicites de sélection des études. En l'occurrence, comparativement aux autres revues critiques, notre revue systématique traite de manière complète les différences selon le sexe dans la DE, incluant une panoplie de stimuli offrant, par le fait même, une source de référence utile dans le domaine de la douleur. Il est par ailleurs important de mentionner que les recherches se sont limitées aux articles rédigés en langue anglaise, ce qui peut avoir mené à un biais du fait d'exclure des articles rédigés dans d'autres langues, excluant peut-être ainsi des groupes de cultures différentes. Ce biais peut évidemment venir restreindre la généralisation de nos conclusions à l'ensemble des groupes culturels. Afin de réduire cet effet, nous avons inclus dans le moteur de recherche la base électronique EMBASE qui répertorie les publications anglaises en provenance de l'Europe et de l'Asie, ce qui a pu contribuer à atténuer quelque peu ce biais. Ceci pourrait aussi être perçu comme une force de la présente revue systématique. De plus, nous croyons que cette stratégie a permis de répertorier un grand nombre d'articles qui n'ont jamais été inclus dans les recensions des écrits scientifiques antérieures sur le sexe et la DE. L'inclusion de ces articles peut avoir un impact non négligeable sur l'état des connaissances dans ce domaine et ainsi constituer un point fort du présent travail.

Enfin, il n'a pas été jugé possible, dans le cadre du présent projet doctoral, de faire une méta-analyse en lieu et place d'une revue systématique des écrits scientifiques. Il est d'abord important de mentionner que la revue systématique est définie comme un processus impliquant l'application de stratégies scientifiques visant à limiter les biais en répertoriant et en faisant l'analyse critique ainsi que la synthèse de toutes les études pertinentes sur un sujet spécifique (Cook, Sackett et Spitzer, 1995). La méta-analyse réfère, quant à elle, à un regroupement des données statistiques des différentes études afin d'obtenir un estimé des tailles d'effets à partir de celles-ci (Manchikanti *et al.*, 2009). Considérant que nos objectifs principaux étaient, rappelons-le ici, de 1) répertorier et faire l'analyse critique des études sur les différences de sexe chez les sujets sains en réponse à la DE en utilisant une méthodologie systématique rigoureuse et 2) de faire une synthèse critique de la littérature sur le rôle des facteurs biopsychosociaux qui peuvent contribuer à la relation entre le sexe et la DE, l'approche de revue systématique correspondait mieux à nos objectifs de recherche que l'approche de méta-analyse.

Le premier article portant sur les différences de perception de la DE entre les hommes et les femmes aurait peut-être pu se prêter davantage à ce type d'approche et ce, en effectuant une méta-analyse pour divers types de stimuli douloureux (p. ex., froid = 32 expérimentations; chaleur = 34; pression = 33; ischémique = 6; musculaire = 25; électrique = 15). Cependant, une telle entreprise aurait représenté un travail colossal qui dépassait les exigences du présent projet doctoral. Soulignons que la méta-analyse de Riley *et al.* (1998) ne portait que sur 17 études et n'incluait que les résultats portant sur les seuils de détection et de tolérance à la DE dans quatre modalités sensorielles. En comparaison, la présente revue incluait 122 articles, huit modalités douloureuses et quatre différentes mesures de perception de la douleur. Mais plus importante encore est la question de la faisabilité d'une telle approche d'analyse étant donné que les seuils de détection et de tolérance à la douleur, de même que l'intensité de douleur perçue et son aspect désagréable, n'étaient pas nécessairement mesurés dans chacune des études, ou l'étaient de façon différente. Les modes de calculs et/ou les échelles employées variaient d'une étude à l'autre tout comme les sites anatomiques. Nous aurions pu pallier à ce problème d'hétérogénéité en utilisant une approche de méta-analyse soit sur des sous-groupes d'études choisies pour chacun des types de stimulus donné, soit en utilisant des techniques pour évaluer l'hétérogénéité en les incorporant dans un schéma calculant leurs poids relatifs. Nous pensons que le nombre d'études répondant à l'un ou l'autre de ces critères aurait été considérablement réduit dû au manque d'informations essentielles (ex. : écart-type) disponible afin de calculer les tailles d'effet et d'autres mesures nécessaires à l'utilisation d'une approche de méta-analyse. Pour ce qui est de la seconde partie de la revue systématique effectuée dans le présent projet (facteurs biopsychosociaux impliqués dans les différences de sexe dans la perception de la DE), le grand nombre de facteurs couverts, et surtout l'hétérogénéité des études au plan méthodologique, rendaient impossible, à notre avis, l'utilisation de la méta-analyse. Par exemple, Riley *et al.* (1998) et plus récemment Popescu *et al.* (2010) ont rencontré ces problèmes dans plusieurs études lorsqu'ils ont réalisé leur méta-analyse. Finalement, une méta-analyse devrait idéalement être basée sur une revue systématique objective telle que soulignée par Manchikanti *et al.* (2009). Cependant, tel que mentionné précédemment, la tâche associée à la présente revue était d'une telle ampleur qu'une méta-analyse était infaisable dans ce contexte. Toutefois, ces informations pourraient être utiles pour les chercheurs possiblement intéressés à faire une méta-analyse sur un sujet plus spécifique qui aurait été abordé dans la présente recension des écrits scientifiques (ex. : la sommation temporelle).

5.2.4 Considérations méthodologiques et avenues de recherche future

Malgré les limitations de la présente recension systématique, les résultats obtenus et les conclusions qui s'en dégagent peuvent avoir certaines répercussions importantes notamment au

chapitre des considérations méthodologiques et des avenues de recherche future. Il est connu qu'une grande majorité d'études en laboratoire dans le domaine de la douleur et de la différentielle des sexes choisissent des échantillons de convenance où des sujets de jeune âge en provenance de milieux universitaires sont donc loin d'être représentatif de la population générale. Qui plus est, les études récentes continuent d'utiliser ce type d'échantillon. Davantage d'études qui incluent des sujets sains de différents milieux et groupes d'âge sont évidemment requises. Évaluer les différences de sexe dans la perception de la douleur à différents stades de la vie serait sans aucun doute une avenue de recherche intéressante à explorer dans le futur. On ne saurait ignorer également que les études sur la DE chez des sujets sains ont eu à ce jour un impact clinique limité tel que discuté précédemment. N'y aurait-il pas lieu d'augmenter leur pertinence clinique en étudiant la différentielle des sexes dans la perception de la DE auprès d'échantillons de patients qui souffrent de différents syndromes de DC ? Il est connu que la prévalence de la DC est plus importante chez les femmes que chez les hommes, et ce, pour plusieurs types de pathologies. Les études sur la perception de la douleur expérimentale pourraient non seulement aider le clinicien à mieux planifier ses interventions en fonction du sexe, mais aussi nous permettre d'obtenir une meilleure compréhension des facteurs et des mécanismes qui contribuent à ces différences de sexe qui demeurent, encore aujourd'hui, souvent inexplicables chez cette clientèle toute particulière. Une telle avenue a certes ses propres défis, notamment aux plans méthodologique et éthique, mais l'utilité clinique des connaissances qui pourraient être acquises vaut certainement les efforts requis pour contrer ces défis. Les devis expérimentaux devront entre autres penser à l'aspect de la médication analgésique, où pour certaines pathologies douloureuses il serait éthiquement impossible de faire un sevrage. Ils devront également prendre en considération les variations interindividuelles importantes quant à la durée de la douleur, ainsi que ses impacts sur les différents domaines de la vie de la personne tant au plan physique, psychologique, économique et social. D'autres questions peuvent aussi se poser lors de l'élaboration des devis, comme la présence ou l'absence de symptômes en comorbidités (ex. : dépression) ou encore des variations au niveau des facteurs physiologiques (ex. : changement hormonal). Finalement, induire une douleur de nature expérimentale à des patients et des patientes souffrant de DC peut certes poser des défis éthiques, mais il faut également penser aux défis en terme de la difficulté possible quant au recrutement ainsi que de la complexité du développement de devis expérimentaux adaptés à cette clientèle et qui permettraient d'évaluer les différences entre les hommes et les femmes. Ces quelques considérations mettent aussi en perspective les problèmes pouvant survenir quant aux biais de sélection de ces études expérimentales. De grands échantillons de patients et de patientes seront nécessaires afin de prendre en compte l'hétérogénéité de la population sous étude, et ce, afin de conserver une bonne validité écologique et

ainsi se prémunir de l'utilisation de critères d'inclusions et d'exclusions pouvant devenir rapidement trop restrictifs.

Les conclusions que l'on dégage à partir des procédures actuellement utilisées pour étudier les différences de sexe dans la DE méritent également une certaine réflexion, sinon une remise en question. Ainsi, il n'est pas rare que les chercheurs dans ce domaine utilisent plusieurs types de modalités douloureuses (froid, chaleur, ischémique, pression, etc.) à partir desquels ils évaluent diverses caractéristiques de la douleur (seuil de détection, tolérance, intensité, aspect désagréable) qui sont, à leur tour, mesurées sur différents sites anatomiques et ce, avec une panoplie d'outils de mesure (p. ex., échelle visuelle analogue, échelle numérique, Questionnaire sur la douleur de McGill) lesquels sont ensuite analysés à l'aide d'approches statistiques variées (p. ex., intensité moyenne, totale, maximale, aire sous la courbe). Ne serait-ce que d'un point de vue probabilistique, les chances d'obtenir un ou deux résultats qui atteignent le seuil de signification statistique demeurent grandes dans une telle perspective où la plupart des études ne rencontrent pas les critères d'une puissance statistique suffisante (Riley *et al.*, 1998) afin de mesurer les différences entre les femmes et les hommes dans leur réponse à la DE. De conclure à des différences de sexe dans la perception de la douleur ou à l'implication d'un tel ou tel facteur/mécanisme sur la base de tels résultats est questionnable et peut facilement faire errer un domaine de recherche qui peut alors devenir saturé et stagnant. En l'occurrence, le développement de devis expérimentaux plus rigoureux où une variable primaire et des variables secondaires sont définies *a priori* est une avenue qui pourrait certainement être envisagée dans les prochaines années. Ceci pourrait également nous permettre de prendre davantage en considération la question de la co-dépendance de certaines variables dans les modèles expérimentaux où, en fonction du paradigme expérimental employé, l'une ou l'autre des variables dépendantes serait davantage considérée comme étant valide. Ce problème se pose principalement lorsque l'exposition à une modalité douloureuse, que ce soit en terme d'intensité, de durée ou de dose administrée, va dépendre soit de la réponse comportementale de tolérance, de l'évaluation de l'intensité ou de l'aspect désagréable de la douleur, soit de la réponse physiologie du sujet comme le réflexe de retrait envers un stimulus nociceptif. La plupart des études actuelles utilisent des devis où elles font un ajustement individuel de la durée, de l'intensité ou du dosage administré, ce qui peut entraîner une sous-estimation des effets du sexe sur les variables dépendantes suggérant que les femmes et les hommes ne diffèrent pas quant à l'intensité et à l'aspect désagréable en réponse à la DE ressentie. Afin de pallier à ce problème, davantage d'études (bien qu'un petit nombre d'entre elles se sont penchées sur cette question) pourraient, par exemple, opter pour des modèles expérimentaux où l'intensité et la durée du stimulus demeurent constantes entre les sujets. Ces devis expérimentaux répondraient alors à un objectif bien défini et ils n'en seraient que davantage valides afin de mesurer

une différence entre les hommes et les femmes en ce qui a trait, par exemple, à l'intensité de la douleur perçue ainsi qu'à son aspect désagréable. L'établissement d'objectifs primaires et secondaires qui tiennent compte de différents problèmes tels que celui de la co-dépendance des variables dans les modèles pourrait alors venir augmenter notre compréhension dans le domaine de la différentielle des sexes de manière non négligeable, et possiblement augmenter la pertinence de ces devis d'un point de vue clinique.

La taille échantillonnale est un autre point encore trop souvent négligé dans ce domaine de recherche. Dans leur métaanalyse, Riley *et al.* (1998) ont estimé que 41 sujets par groupe étaient nécessaires pour atteindre une puissance statistique suffisante (0.70) afin de détecter des différences de sexe dans les seuils de détection et de tolérance pour les modalités douloureuses suivantes : chaleur, pression, ischémique et électrique. Nous avons répertorié 63 études effectuées en laboratoire entre 1998 et 2008 qui ont examiné ces modalités. Sur ce nombre, seulement 22% avaient le nombre de sujets requis pour atteindre une puissance statistique $\geq .70$.¹³ Il est à noter que plusieurs statisticiens estiment qu'une valeur de puissance de 0.70 est trop faible et recommandent plutôt une valeur d'au moins 0.80 (Hulley *et al.* 2007). Lorsqu'on prend en considération la grande variabilité interindividuelle présente dans la réponse à la DE (Fillingim, 2005), il est primordial de procéder à un calcul rigoureux de puissance statistique en tenant compte de la variance et de la taille de l'effet anticipé (Hulley *et al.*, 2007). Qui dit « taille d'effet anticipé » dit aussi « signification clinique » des résultats. Non seulement les études futures se doivent d'avoir une puissance suffisante au plan statistique pour détecter des différences de sexe dans la perception de la DE, mais la taille de l'effet anticipé se doit de correspondre à des résultats jugés cliniquement significatifs pour les populations de patients qui souffrent de douleur (aiguë ou chronique).

Une autre possibilité qui s'arrime aux précédentes serait de viser une plus grande cohérence dans la compréhension et l'explication des résultats observés. À titre d'exemple, si les femmes ont, de fait, une sensibilisation centrale augmentée par rapport aux hommes, on pourrait supposer que ceci devrait se traduire par un *pattern* clair et cohérent de réponses accrues à la DE que ce soit en termes de seuil de détection, de tolérance et d'intensité de douleur perçue, ce qui n'est pas le cas nécessairement comme en témoigne l'article 1 de la présente thèse. De la même façon, on pourrait croire que ce même phénomène devrait aussi se traduire au plan clinique par une sévérité plus grande des

¹³ Il est important de noter que les résultats obtenus dans l'article 1 de la présente revue systématique allaient dans la même direction que ceux de Riley *et al.* (1998) pour les seuils de détection et de tolérance pour les stimuli de la douleur à la pression, ischémique et électrique. Pour ce qui est des stimuli de douleur à la chaleur, nos conclusions demeuraient les mêmes que l'étude possède ou non une puissance statistique suffisante. Ces mêmes auteurs n'ont pas inclus la modalité de la douleur au froid dans leur étude de puissance, mais nos conclusions demeurent les mêmes, et ce, peu importe la taille de l'échantillon des études.

symptômes de douleur chez les femmes souffrant de DC, ce qui ne correspond pas non plus aux observations rapportées dans l'article 3. Toutefois, une autre explication envisageable pourrait être que la plus grande vulnérabilité à la sensibilisation chez les femmes en comparaison des hommes explique possiblement, du moins en partie, une prévalence plus grande chez les femmes souffrant de DC sans que cela ne se traduise par une sévérité plus grande de la douleur, ce qui serait également cohérent avec les résultats présentés dans l'article 3. Compte tenu de la saturation de plusieurs de ces champs de recherche en terme de nombre d'études ayant regardé les différences de sexe dans la perception de la DE, ne serait-il pas plus profitable de produire des études qui se concentreraient davantage à expliquer les différences connues, ou qui chercheraient à comprendre les incongruités des résultats obtenus dans les différentes études qui ont utilisé un même modèle expérimental (ex : sommation temporelle) ? Ne pourrait-on pas aussi envisager des avenues où le *pattern* de résultats est plus complexe qu'il ne le paraît ; celui-ci ne s'expliquant probablement pas simplement par des différences de sexe qui sont généralisables, par exemple, à toutes les modalités douloureuses (ex. : douleur à l'agolmètre à pression versus douleur ischémique), à toutes les caractéristiques de la douleur perçue (ex. : tolérance versus intensité) et qui ne se traduiraient pas nécessairement à l'ensemble des pathologies douloureuses ? Toutefois, ces différents modèles expérimentaux devraient offrir des pistes novatrices et présenter des hypothèses *a priori* claires ce qui nous permettrait enfin de répondre à ces questions et de laisser certaines différences de sexe émerger dans le cas où celles-ci sont bel et bien existantes. Malheureusement, la littérature actuelle présente de nombreuses incohérences et discordances qui peuvent venir créer soit une sous-estimation, soit une surestimation des différences entre les hommes et les femmes dans la perception de la DE. Enfin, les résultats et conclusions de la présente revue systématique suscitent un certain questionnement que l'on pourrait qualifier de plus profond encore. Qu'avons-nous *vraiment* appris sur la différentielle des sexes et la perception de la douleur durant ces dix années de recherche en laboratoire chez des sujets sains ? Ce domaine de recherche n'a-t-il pas atteint un certain degré de stagnation ? Certes, des modèles expérimentaux novateurs qui se rapprochent davantage de la douleur observée en milieu clinique ont été développés (ex. : douleur viscérale et chimique) et des domaines comme la neuroimagerie et la génétique apparaissent comme étant des champs prometteurs compte tenu du peu d'études dans ces secteurs, mais il va sans dire que la somme des connaissances vraiment nouvelles qui ont été générées durant cette décennie demeure pour le moins restreinte. Plus important encore est le peu d'impact clinique qu'ont eues toutes ces études dans le traitement analgésique des patients et patientes qui souffrent de douleur. Nous sommes encore très loin de comprendre quels facteurs biopsychosociaux influencent l'expérience de la douleur chez les patients et patientes qui souffrent, et de savoir comment ceci peut se traduire dans un soulagement amélioré de leurs douleurs. Nous sommes à un tournant où nous devrions certainement

nous questionner davantage sur les grandes conclusions qui ont été dégagées dans la présente recension des écrits scientifiques. Par exemple, comment se fait-il que certaines DE (ex : à la pression) ou certaines caractéristiques de douleur perçue (ex : la tolérance) sont plus appropriées pour montrer une différence entre les hommes et les femmes ? Quels sont les facteurs potentiels qui permettraient le mieux d'expliquer les différences entre les modèles de douleur ? Comment se fait-il que certaines études obtiennent une différence de sexe dans la perception de la DE alors que d'autres non, même s'ils ont utilisé un modèle expérimental similaire ? Devrions-nous davantage prendre en considération les variables de genre (ex. : masculinité-féminité) ainsi que les variables sociales et culturelles lorsque nous évaluons les aspects de différences de sexe ? Certaines des conclusions que nous avons obtenues dans la présente revue sont dignes d'intérêt et elles mériteraient davantage d'attention dans les recherches futures.

Afin de mieux illustrer nos propos, nous présentons ici un exemple concret. Les résultats de notre revue systématique montrent une tendance suggérant que les femmes s'adaptent mieux à la douleur expérimentale lorsque des stratégies de *focus* attentionnel ou de réinterprétation des sensations douloureuses sont utilisées, tandis que la distraction serait plus efficace pour les hommes. Comment cela s'explique-t-il ? Une explication possible pourrait être que les femmes en comparaison des hommes montrent, en général, une plus grande volonté d'accepter plutôt que de contrôler les sensations douloureuses c.à.d. lorsqu'elles travaillent sur les aspects de réinterprétation, ceci viendrait en retour diminuer la détresse émotionnelle associée. Il est connu que les femmes, dès leur jeune âge, apprennent à être davantage conscientes de leurs émotions ainsi, qu'à être attentives à leur douleur puisque celle-ci pourrait venir interférer dans leurs différentes responsabilités et rôles sociaux. Cette affirmation irait aussi dans le même sens que les résultats obtenus dans la présente recension où l'historique de douleur passée influencerait davantage la perception à la DE chez les femmes que chez les hommes. Il ne faut pas oublier non plus que les femmes, contrairement aux hommes, sont soumises à un jeune âge à une douleur cyclique (douleur menstruelle) qui s'accompagne souvent de changements d'humeurs fréquents (syndrome pré-menstruel). Jusqu'à quel point cette expérience répétée avec la douleur amène-t-elle les femmes à développer des stratégies de coping différentes des hommes ? Les hommes, quant à eux, pourraient davantage bénéficier de la distraction en comparaison des femmes compte tenu de l'aspect de socialisation associée au stoïcisme où la distraction envers la douleur ce qui serait une stratégie plus congruente selon leurs rôles sociaux. Il est à noter que l'étude de Jackson et al. (2007) n'a pas obtenu de résultats significatifs, mais d'autres études de la présente recension systématique montrent des résultats en ce sens (ex : Jackson et al. (2002), Thompson et al. (2008)). Pourtant ils ont utilisé un modèle expérimental semblable, alors à quoi pourrait-on attribuer

cette différence ? Ce type de questionnement plus profond envers les résultats obtenus pourrait nous permettre de mieux définir les protocoles et d'augmenter la pertinence clinique des études en DE.

Cet exemple a aussi été rapporté ici afin de mettre en lumière l'importance des aspects de genre et de socialisation qui devraient être considérés dans les recherches futures. Premièrement, peu d'études se sont penchées sur l'ethnicité; pourtant certains groupes culturels peuvent, par exemple, faire preuve davantage de stoïcisme (ex. : Japonais versus Belge dans l'étude de Komiyama (2007)). Ensuite, quelques études montrent que l'effet de l'expérimentateur pourrait possiblement expliquer certaines différences de sexe en ce qui a trait à la tolérance et à l'intensité. Ne devrions-nous pas faire varier systématiquement le sexe de l'expérimentateur dans nos devis expérimentaux compte tenu de cette possibilité ? Nos résultats suggèrent également que les aspects de masculinité et de féminité seraient impliqués dans la relation entre le sexe et la DE, pourtant peu d'études ne prennent actuellement ces éléments en considération dans leurs devis expérimentaux.

Il apparaît hautement légitime de se questionner sur la façon dont nous devons poursuivre les études en laboratoire auprès de sujets sains. De la même façon, on peut se demander si cette approche constitue présentement le meilleur paradigme pour comprendre les facteurs/mécanismes qui influencent l'expérience des patients et patientes qui souffrent de douleur aiguë ou chronique. Ne devrait-on pas explorer d'autres avenues telles que nous venons de le proposer ? N'y aurait-il pas lieu de travailler à raffiner les modèles expérimentaux afin d'éviter les disparités méthodologiques, assurer une plus grande rigueur et maximiser la possibilité que les résultats soient applicables ou utilisables à des fins cliniques ? Afin d'optimiser nos approches pour obtenir des informations cliniquement utiles, ne serait-il pas pertinent de poursuivre ces investigations en laboratoire sur la différentielle des sexes chez des participants atteints de pathologies douloureuses, tel que nous le mentionnions précédemment ? Des protocoles expérimentaux effectués auprès de sujets sains peuvent certes demeurer pertinents, mais dans la mesure où les considérations méthodologiques discutées précédemment et développées sous forme de recommandations dans l'article 1 de la présente thèse sont tenues en compte, notamment au chapitre de la puissance statistique.

5.3 Le fardeau de la douleur chronique diffère-t-il selon le sexe ? (article 3)

Cette étude avait comme objectifs de 1) examiner les caractéristiques de la douleur et les facteurs biopsychosociaux qui contribuent le mieux à différencier les hommes et les femmes qui souffrent de douleur chronique (DC), et 2) évaluer si le fardeau économique de la DC diffère selon sexe. Pour répondre au premier objectif, nous avons utilisé une approche analytique où le sexe a été traité comme la variable dépendante. À notre connaissance, cette étude est la première à avoir utilisé une telle approche et avoir tenu en compte une aussi grande variété de paramètres (caractéristiques de la douleur et facteurs biopsychosociaux) qui tenaient lieu de variables indépendantes. Cette étude

réalisée auprès d'une grande cohorte de patients est également la première à comparer le fardeau humain et économique de la DC chez les patients et les patientes qui sont en attente de recevoir des soins dans une CTMD à travers le Canada. Les résultats n'ont pas révélé de différence de sexe dans le fardeau de la maladie associée à la DC en termes d'intensité de la douleur (moyenne et pire), de son impact dans diverses sphères de la qualité de vie, du bien-être psychologique des patients, et de leur qualité de vie. Ces résultats peuvent peut-être s'expliquer par le fait que cette clientèle particulière de patients souffrait de douleur depuis de nombreuses années (> 8 ans) et par le fait que les patients qui sont typiquement référés dans des centres de douleur tertiaires le sont après que toutes les autres ressources de santé aient été épuisées, et que ces derniers aient essayé une multitude de traitements incluant des thérapies en médecine alternative et complémentaire. Considérant les longues listes d'attente des CTMDs (Lynch *et al.*, 2008 ; Peng *et al.*, 2007), il n'est pas rare de voir que ces patients présentent une condition considérablement détériorée au plan physique et psychologique (Choiniere *et al.*, 2010). Il est donc possible qu'à la fois la durée de la douleur et la sévérité de la condition de cette clientèle de patients aient contribué à atténuer ou faire disparaître les différences de sexe aux plans de l'intensité et l'interférence de la douleur, la détresse psychologique et la qualité de vie.

Ces résultats vont à l'encontre de certaines conclusions rapportées dans des revues critiques de la littérature de Berkley (1997), Fillingim *et al.* (1995) et Unruh (1996) qui suggèrent que la DC serait plus sévère chez les femmes que chez les hommes, et que celle-ci aurait davantage d'impact sur leur bien-être physique et psychologique. Cependant, lorsqu'on examine les études chez la population de patients référés en CTMD qui ont été évalués avant que ne débute leur traitement, les résultats obtenus dans la plupart de ces études sont similaires aux nôtres. Ils suggèrent en effet que les femmes et les hommes sont comparables en termes de la durée de leur DC (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Green et Hart-Johnson, 2010 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996 ; Riley *et al.*, 2001 ; Turk et Okifuji, 1999), de son intensité (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Green et Hart-Johnson, 2010 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996 ; Turk et Okifuji, 1999), de son impact fonctionnel (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Green et Hart-Johnson, 2010 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Turk et Okifuji, 1999 ; Turner, Jensen et Romano, 2000) et au plan de la sévérité des symptômes dépressifs ou anxieux (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Turk et Okifuji, 1999 ; Turner, Jensen et Romano, 2000). Certaines études réalisées auprès de cette population de patients ont identifié quelques différences de sexe sur les paramètres mentionnés précédemment, mais leurs résultats vont dans différentes directions – c.-à-d., $F > M$ (Lame *et al.*, 2005 ; Turk et Okifuji, 1999) ou $F < M$ (Marcus, 2003).

Les résultats obtenus lorsque nous avons effectué une analyse de régression hiérarchique logistique (RHL) montrent que certains facteurs contribuaient significativement à différencier les hommes des femmes souffrant de DC. Des variables telles que le statut d'emploi, les circonstances d'apparition de la douleur, l'intensité de douleur présente, la médication actuellement utilisée pour contrer la douleur, l'emploi de stratégies particulières de gestion de la douleur, certaines croyances face à cette dernière et le type de professionnels consultés à ce jour pour la DC étaient significativement et indépendamment associées à l'un ou l'autre sexe. Les hommes rapportaient dans notre étude utiliser de l'alcool ou du cannabis pour soulager leur douleur significativement plus souvent que les femmes. Ce résultat revêt un intérêt clinique non négligeable puisque ceci peut souligner l'importance de mesures d'évaluation serrée et d'interventions ciblées. Nous avons également obtenu des résultats suggérant que les femmes, en comparaison des hommes, utilisaient davantage certaines stratégies de gestion de la douleur active telle que l'imagerie, les bains chauds/hydrothérapies et l'acupuncture. Il est intéressant de remarquer que les hommes et les femmes ne différaient toutefois pas pour plusieurs autres types de stratégies de gestion de la douleur. Ces résultats mériteraient certainement d'être davantage investigués afin de mieux comprendre ces facteurs modifiables qui peuvent avoir des répercussions importantes sur l'amélioration de la condition des patients et des patientes souffrant de DC. Le fait que les femmes aient tendance à croire que leurs proches devraient être davantage empathiques envers leur expérience douloureuse pourrait aussi être ciblé en impliquant dans les interventions, par exemple, les membres de la famille ou les amis.

Les résultats de notre étude montrent que les hommes et les femmes ne différaient pas en fonction de leur profil sociodémographique. Ces résultats sont cohérents avec ceux des autres études où les patients et les patientes référées en CTMD étaient comparables en ce qui a trait à leur âge (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Marcus, 2003 ; Novy *et al.*, 1996 ; Riley *et al.*, 2001 ; Weir *et al.*, 1996), leur niveau d'éducation (Edwards, Augustson et Fillingim, 2000 ; Green et Hart-Johnson, 2010 ; Keogh, McCracken et Eccleston, 2006 ; Marcus, 2003 ; Novy *et al.*, 1996 ; Turk et Okifuji, 1999 ; Weir *et al.*, 1996) et leur statut marital (Hirsh *et al.*, 2006 ; Marcus, 2003 ; Novy *et al.*, 1996 ; Weir *et al.*, 1996). La seule variable sociodémographique qui contribuait à différencier les femmes des hommes était le statut d'emploi. Être sans emploi ou en invalidité permanente ou temporaire était significativement associé au sexe masculin. Une étude réalisée par Weir *et al.* (1996) chez les patients en attente de recevoir des soins dans une CTMD rapporte que bénéficier de prestations d'invalidité était plus fréquent chez les hommes que chez les femmes alors que les autres catégories de statut d'emploi étaient similaires pour les deux sexes. D'autres études auprès de la même population de patients n'ont pas obtenu de différence de sexe en ce qui a trait au statut d'emploi (Green et Hart-Johnson, 2010 ; Hirsh *et al.*, 2006 ; Keogh, McCracken et

Eccleston, 2006 ; Novy *et al.*, 1996). Dans la présente étude, nous avons dichotomisé la variable "statut d'emploi" en deux catégories: être sans emploi, ou recevoir des prestations d'invalidité (permanente ou temporaire) versus être employé (temps plein ou partiel), au foyer, étudiant ou retraité. Cette catégorisation peut avoir mené à un biais où 1) les femmes pourraient avoir répondu être au foyer même si leur DC les handicapait de façon importante, et/ou 2) les hommes en invalidité pourraient être différents du groupe qui était sans emploi. Il est également possible que les patients qui sont sur les listes d'attentes de CTMDs diffèrent de ceux qui sont sur le point de débiter leur traitement dans ce type de clinique. Une autre explication envisageable serait que les hommes ont possiblement plus de chance que les femmes d'être en invalidité ou sans emploi étant donné que l'apparition de leur douleur a davantage de chance d'être causée par un accident/trauma relié à leur lieu de travail. Il est aussi possible que les femmes soient moins portées que les hommes à afin de recevoir des compensations financières. Ces questions nécessitent d'être davantage explorées et elles constituent des avenues de recherches intéressantes. Des études visant à développer des modèles explicatifs qui pourraient être testés par des analyses statistiques sophistiquées nous permettraient de mieux comprendre quels sont les facteurs qui modèrent la relation chez les hommes et les femmes qui souffrent de DC.

La grande majorité des études populationnelles rapporte que les femmes qui souffrent de DC font une plus grande utilisation des ressources de santé et qu'elles consomment davantage de médicaments prescrits contre la douleur que ne le font les hommes (Bassols, Bosch et Banos, 2002 ; Boulanger *et al.*, 2007 ; Mullersdorf et Soderback, 2000 ; Ng, Tsui et Chan, 2002 ; Ramage-Morin et Gilmour, 2010 ; Unruh, 1996). Cependant, il semblerait que ceci ne soit pas nécessairement le cas pour les patients sur les listes d'attente de CTMDs. À l'exception des disciplines en médecine alternative où les femmes affirmaient avoir consulté plus de professionnels de la santé depuis l'apparition de leur douleur, les patients des deux sexes rapportaient avoir consulté un nombre équivalent de professionnels de la santé dans les disciplines médicales, physiques et de counseling. Par contre, pour ce qui est de l'utilisation de la médication prescrite contre la douleur, les résultats de notre RHL révèlent que les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les relaxants musculaires étaient les médicaments actuellement utilisés qui distinguaient significativement les femmes des hommes. Ceci était vrai quel que soit leur statut d'emploi, les circonstances d'apparition de la DC et l'intensité présente de leur douleur. Turk *et al.*(1999) n'ont pas rapporté de différence de sexe dans leur étude en ce qui a trait à la médication actuelle utilisée, à l'exception des antidépresseurs qui étaient plus fréquemment prescrits chez les femmes. Il est difficile d'établir si les différences de sexe dans la prescription de la médication analgésique sont attribuables 1) à un biais de prescription de la part du médecin traitant, 2) à la réticence des hommes de prendre certains types de médicaments comme des antidépresseurs ou 3) relié aux effets secondaires et à l'efficacité de certains médicaments en fonction

des différences entre les hommes et les femmes. Ce champ de recherche a été peu étudié et mériterait davantage d'exploration puisqu'il peut avoir des implications cliniques importantes en termes de changement possible des pratiques analgésiques en fonction du sexe.

Le second objectif de cette étude était de comparer les coûts sociétaux de la DC chez les femmes et les hommes en attente dans les CTMDs. Les résultats obtenus montrent que le fardeau économique de la douleur était substantiel, et ce, indépendamment du sexe. Aucune différence significative n'a émergé dans les catégories de coûts publics et privés ou dans les coûts totaux associés à la DC chez les patients et les patientes. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans une étude danoise auprès de patients référés dans une CTMD (Kronborg, Handberg et Axelsen, 2009). En revanche, Weir *et al.* (1996) ont montré que les femmes sur le point de débiter leur traitement dans une CTMD rapportaient des coûts directs et des dépenses personnelles plus élevés que les hommes alors que ceux-ci rapporteraient des coûts indirects plus importants dus à la perte salariale occasionnée par la DC. Il est à noter que la comparaison de nos résultats avec ceux des autres études qui se sont intéressées aux coûts économiques associés à la DC demeure problématique pour plusieurs raisons d'ordre méthodologique (Guerriere *et al.*, 2010). Contrairement aux autres études qui n'ont pas inclus nécessairement l'ensemble des coûts reliés à la douleur dans leur méthodologie (p. ex. coûts en temps), le journal de soins reliés à la douleur utilisée dans la présente étude (voir Appendice B) considérait un grand nombre de catégories de dépenses tant au plan public que privé en incluant le temps investi par les patients et leur entourage pour recevoir ou prodiguer des soins.

Tel que nous l'avons mentionné précédemment, ce projet de recherche faisait partie du projet pancanadien Stop-Pain duquel a découlé deux articles qui ont été publiés récemment (2010) à partir du même échantillon, soit un article par Choinière *et al.*, (2010) et un par Guerriere *et al.* (2010). Ces articles tentaient de 1) définir qui sont les patients en liste d'attente des cliniques de la douleur, et 2) d'analyser quels sont les coûts pour ces patients en attente de traitement. Il n'est pas surprenant de constater que nos résultats s'articulent aux leurs en ce qui a trait à l'importance qu'est le fardeau humain et économique de la douleur des patients en CTMD. Toutefois, il est intéressant de remarquer que les deux études ont utilisé des analyses de régression logistique multiple afin d'identifier les facteurs associés à l'intensité de la douleur et ceux associés aux coûts totaux de la douleur chronique où le sexe était une variable incluse dans chacun de ces modèles. Choinière *et al.* (2010) n'ont pas obtenu de résultats montrant que le sexe était une variable statistiquement significativement associée à une intensité de douleur sévère ($\geq 7/10$) ou à une intensité plus faible ($\leq 7/10$). De façon similaire, Guerrière *et al.* (2010) n'ont pas trouvé que le sexe apportait une contribution significative au modèle des coûts totaux associés à la douleur chronique. Ces deux résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans le présent article. Nous tenons à souligner que bien que les résultats que nous avons rapportés se

différentiaient peu des deux autres articles publiés pour ce qui est du fardeau humain et économique en général, il n'en demeure pas moins pertinent sinon essentiel d'avoir fait cette exploration plus approfondie à l'aide d'un modèle de régression hiérarchique qui se voulait exploratoire et global plutôt qu'explicatif. Nous avons répertorié que très peu d'études, dans cette littérature en émergence, qui se sont intéressées spécifiquement à la différentielle des sexes, la plupart des études considérant plutôt le sexe comme une variable parmi tant d'autres dans leurs analyses statistiques. Cet angle nous a permis d'identifier des variables qui différaient entre les hommes et les femmes, dont certaines sont modifiables et cette information peut être aidante pour les recherches futures. Ces informations peuvent également être pertinentes pour le clinicien afin de le sensibiliser à mieux planifier son plan d'évaluation et ses interventions en tenant compte des différences possibles entre les hommes et les femmes.

5.3.1 Limitations de l'étude

Comme dans n'importe quelle étude, la présente avait, elle aussi, un certain nombre de limitations qu'il est important de considérer. Tout d'abord, elle s'est concentrée sur une petite proportion de la population de patients qui souffrent de DC, c.à.d. ceux qui sont les listes d'attente de CTMDs en milieu de soins tertiaires. Par conséquent, nos résultats ne sont pas généralisables à d'autres populations de patients souffrant de DC comme, par exemple, ceux qui sont soignés par leur médecin de famille ou encore ceux qui sont ou ont déjà été traités dans une CTMD. Il n'a, par ailleurs, pas été possible de faire des analyses chez des sous-groupes de patients souffrant de différents syndromes douloureux étant donné que ceux-ci étaient sur des listes d'attente et ne possédaient donc pas encore de diagnostic formel. Il est possible que le fait d'avoir groupé des conditions douloureuses d'origines diverses, au lieu de se concentrer sur un ou des syndromes de douleur spécifiques, ait pu masquer certaines différences de sexe qui auraient pu alors émerger. Une autre limitation de la présente étude concerne le faible taux de réponse (24.9%). Puisque les non-participants n'ont pas donné de consentement éclairé, nous n'avons pas accès à leurs données démographiques ou à leur historique de DC. Il a donc été impossible d'évaluer la présence/absence de différences entre les patients qui avaient ou non accepté de participer à l'étude. La possibilité demeure donc que les patients plus sévèrement affectés par la DC étaient surreprésentés parmi les individus qui ont complété les mesures initiales et/ou le journal des soins reliés à la douleur. À l'inverse, il est aussi possible que ces mêmes patients étaient sous-représentés parce qu'ils étaient trop malades, handicapés ou en détresse pour remplir les différents questionnaires. Finalement, les valeurs p de notre modèle de régression multivarié doivent être interprétées avec prudence, car nous avons utilisé une procédure hiérarchique ainsi qu'une élimination pas-à-pas (*stepwise backward*) à chacun des blocs lorsque les variables étaient non

significatives. Bien que ce modèle hiérarchique est supérieur à l'utilisation d'un modèle de régression pas-à-pas (*stepwise*), la procédure utilisée peut avoir néanmoins conduit à de petites valeurs de *p*. Il est possible que notre stratégie de sélection des variables soit peut-être trop optimistique en ayant inclus un trop grand nombre de variables. Il serait essentiel que les résultats que nous avons observés soient validés dans les études futures (Victora *et al.*, 1997).

5.3.2 Avenues de recherche future

À la lumière des résultats obtenus dans le deuxième grand volet du présent projet de thèse, diverses avenues de recherche pourraient être envisagées. La réalisation de cette thèse nous amène à la réflexion que la douleur chronique ne doit possiblement pas être vue comme un ensemble lorsque nous évaluons les différences entre les femmes et les hommes, et qu'il est fort possible que plusieurs types de pathologie spécifiques comprennent des différences de sexes qui pourraient alors émerger. Nous pouvons aussi spéculer que d'autres syndromes douloureux pourraient ne pas présenter de différence de sexe. Finalement, nous pensons que certaines pathologies peuvent affecter différemment les hommes et les femmes, que ce soit par exemple au plan psychologique ou physique. Ainsi, il serait intéressant et pertinent de mener des études auprès de grands échantillons de patients chez qui un diagnostic formel de DC a été établi afin d'examiner les différences de sexe dans certains syndromes de douleur en particulier (p. ex., maux de dos, syndrome douloureux régional complexe, neuropathie, etc.). L'identification des caractéristiques cliniques de la douleur et des facteurs biopsychosociaux qui contribuent le mieux à différencier les hommes des femmes pourrait avoir un impact clinique important afin d'adopter des modes efficaces de traitement qui soient adaptés à leur réalité clinique et selon le type de syndrome de douleur dont ils/elles souffrent. Il serait également intéressant de mener des études prospectives longitudinales afin de suivre, d'une part, l'évolution temporelle des différentes composantes de la douleur, incluant son impact aux plans physique, psychologique et social, et d'investiguer d'autre part si les différences de sexe persistent ou évoluent dans le temps. Ces informations pourraient avoir des implications cliniques importantes en termes de stratégies de prévention primaire et secondaire. Tel que mentionné précédemment, il est possible que plus la douleur se chronicise et que la condition des patients se détériore à cause d'un manque de ressources de soins adéquats, plus les différences de sexe s'atténuent ou disparaissent. Si tel est le cas, il serait important d'investiguer et de comprendre les facteurs ou mécanismes sous-jacents.

Très peu d'études ont pris en compte les mesures de genre (ex. : *Bem Role Sex Inventory*, *Personnal Attributes Questionnaire*) ce qui, selon nous, est on ne peut plus pertinent à considérer dans ce domaine de recherche, puisqu'elles semblent avoir un impact important qui peut venir teinter toute l'expérience d'être un homme ou d'être une femme. Dans le même sens, les différences

ethniques et culturelles devraient être davantage considérées dans les recherches futures. Il est important de remarquer que plusieurs auteurs discutent toutefois des aspects de socialisation qui devraient être tenus en compte dans les devis de recherche, mais ne serait-il pas temps que nous regardions concrètement l'implication du genre et des autres facteurs sociaux, dont les variables culturelles dans la problématique des patients et des patientes souffrant de DC ?

Une autre avenue de recherche qu'il serait intéressant d'explorer concerne les outils et instruments de mesure qui sont utilisés pour étudier la différentielle des sexes auprès de participants atteints de pathologies douloureuses. On peut en effet se demander si nos outils actuels, en dépit de leurs qualités psychométriques, sont suffisamment sensibles et/ou capables de capter les éléments qui différencient la réalité clinique des hommes et des femmes qui souffrent de DC. Des devis de recherche qualitative pourraient être d'une très grande utilité dans un tel contexte, et pourraient fournir des informations précieuses pour développer ce type d'instruments de mesure. Ces derniers pourraient également offrir la possibilité de suivre l'évolution de la condition des patients/patientes et de mesurer l'impact d'interventions qui cibleraient *spécifiquement* les différences hommes/femmes plutôt que de considérer ce facteur comme une variable parmi tant d'autres lorsque sont évalués les résultats pré/post intervention thérapeutique pour la DC. En d'autres mots, le développement de tels outils pourrait permettre d'avoir des méthodes d'évaluation exhaustives adaptées à la réalité clinique des hommes et des femmes, de même que des stratégies d'intervention davantage ciblées en fonction du sexe des patients qui souffrent de DC.

5.4 Application et transfert des connaissances

Quels que soient la nature et les résultats des travaux de recherche dans le secteur de sciences de la santé, un effort collectif doit être fait afin d'arriver à une meilleure application et à un transfert plus efficace des connaissances auprès de la communauté scientifique, des professionnels de la santé, des patients et leurs proches, de même qu'auprès du grand public. Ainsi, à la lumière des résultats obtenus dans le premier volet du présent projet doctoral, n'y aurait-il pas lieu de tenir, dans le cadre de congrès ou réunions scientifiques, des symposiums ou ateliers où seraient discutée la façon la plus appropriée de poursuivre des études en laboratoire sur la différentielle des sexes dans la DE, afin d'augmenter la rigueur de celles-ci ? La nécessité d'explorer d'autres avenues expérimentales devrait aussi être envisagée et davantage discutée. La possibilité qu'un changement de paradigme soit peut-être nécessaire à ce stade-ci devrait également faire l'objet de discussions au sein de notre communauté scientifique afin d'attribuer le financement aux études qui prennent en compte les différentes recommandations proposées.

Concernant le domaine clinique qu'est la DC chez les hommes et les femmes, nous considérons que ce champ de recherche est en émergence et que l'état de nos connaissances ne nous permet pas actuellement de développer un modèle théorique solide qui se veut explicatif. L'article 3 de la présente thèse a utilisé une approche théorique de nature exploratoire plus qu'explicative. Selon nous, il s'agit d'un premier pas important vers la compréhension de possibles différences de sexe chez les patients et les patientes souffrant de DC. Les gestionnaires et les cliniciens devraient prendre connaissance des résultats de l'article 3 afin d'être davantage sensibilisés à la question de la différentielle des sexes, et ainsi s'impliquer dans le développement d'études en milieu clinique qui pourraient venir confirmer les résultats que nous avons obtenus. Nous pensons que les cliniciens et les gestionnaires devraient aussi cibler et prioriser les variables qui sont davantage modifiables chez les patients et les patientes souffrant de douleur chronique dont, par exemple, l'utilisation de l'alcool et du cannabis comme méthode de soulagement de la DC chez les hommes ou encore la croyance qu'ont les femmes que leur entourage social devrait faire preuve de davantage de sollicitude envers l'expérience de douleur ressentie.

Que ce soit dans le volet 1 ou dans le volet 2 du présent programme de recherche, l'intensité des douleurs ressenties s'est avérée comparable chez les hommes et les femmes. La croyance voulant que les femmes aient une plus grande sensibilité à la douleur que les hommes mériterait d'être remise en question auprès des professionnels de la santé, des patients et du grand public afin de contrer ce type de préjugé. Ainsi, des bulletins d'information de type *newsletter* pourraient être distribués à grande échelle dans les cabinets de médecins et les cliniques de traitement de la douleur. Similairement, il serait sans doute utile de présenter, sur des sites internet ciblés, les grandes lignes des résultats des trois articles de la thèse. Cette stratégie pourrait rendre les résultats accessibles aux professionnels de la santé ainsi qu'au grand public. De la même façon, nos résultats montrant que les hommes auraient tendance à utiliser plus fréquemment l'alcool et le cannabis pour soulager leur douleur alors que les femmes auraient recours à certaines stratégies d'adaptation actives telles que l'imagerie et les techniques de thérapie physique auraient avantage à être diffusés et reproduits dans des études ultérieures. Des dépliants éducatifs et des activités de formation où ces éléments seraient discutés et accompagnés d'informations sur diverses techniques d'autogestion de la douleur, où les patient(e)s tiennent un rôle de partenaire actif dans le traitement de leur douleur, pourraient être des véhicules de diffusion qui aideraient possiblement les individus souffrant de DC, leurs proches, de même que les cliniciens qui les suivent, afin de mieux cibler leurs interventions. Ce type d'information pourrait également être diffusé sur les sites internet d'associations de patients qui souffrent de DC afin de les conscientiser et les rendre davantage proactifs dans la prise en charge de leur traitement.

5.5 Conclusions

En dépit des limitations inhérentes aux volets 1 et 2 du présent projet doctoral, certaines grandes conclusions se dégagent quant à la problématique de la différentielle des sexes dans la perception de la DE et de la DC. Notre revue systématique des écrits scientifiques a montré que dix années de recherche en laboratoire auprès de sujets sains n'ont pas permis d'établir un portrait clair et cohérent des différences de sexe dans les réponses à la DE, et des facteurs biopsychosociaux qui pourraient contribuer à ces différences. Un point qui se dégage plus clairement est que les femmes saines et en santé de jeune âge auraient tendance à tolérer moins longtemps la DE. Par contre, elles auraient une sensibilité à la douleur comparable à celles de leurs collègues de sexe masculin en termes d'intensité perçue. Des résultats similaires ont également été observés chez des patients souffrant de DC qui étaient en attente de traitement dans des cliniques de douleur en milieu de soins tertiaires. Aucune différence de sexe ne fut observée en termes d'intensité de la douleur (moyenne et pire), de son impact dans diverses sphères de la vie quotidienne, du bien-être psychologique, de la qualité de vie et du fardeau économique de la DC. Les facteurs qui contribuaient de façon significative à distinguer les patients et patientes souffrant de DC étaient le statut d'emploi, les circonstances d'apparition de la douleur, l'intensité de douleur présente, la médication actuellement utilisée pour contrer la douleur, l'emploi de stratégies particulières de gestion de la douleur, certaines croyances face à cette dernière et le type de professionnels consultés à ce jour pour la DC.

Que ce soit en laboratoire ou en clinique, d'autres avenues de recherche doivent être explorées afin de mieux cerner jusqu'à quel point les hommes diffèrent des femmes au chapitre de la perception de la douleur, et d'identifier les facteurs/mécanismes qui pourraient contribuer à ces différences. Les différences de genre ainsi que les facteurs sociaux devraient également être davantage pris en compte lors de l'évaluation des différences de sexe dans la perception de la douleur, qu'elle soit de nature expérimentale ou chronique. Bien que les résultats obtenus en laboratoire suscitent un certain questionnement aux plans méthodologique et épistémologique, et considérant que ce domaine de recherche a atteint un certain degré de stagnation, la neuroimagerie et la génétique pourraient être des domaines de recherche prometteurs. Davantage d'études en laboratoire auprès de participants qui souffrent de pathologies douloureuses auraient également le potentiel d'améliorer la pertinence et l'utilité clinique des données recueillies. Au plan clinique, des études sur les différences de sexe dans des syndromes spécifiques de DC à l'aide de devis prospectifs longitudinaux seraient également requises. Le développement d'outils de mesure qui seraient capables de capter les éléments qui différencient la réalité clinique des hommes et des femmes qui souffrent de DC méritent également plus ample investigation notamment à l'aide d'études de type qualitatif. La douleur demeure une expérience extrêmement complexe où de multiples composantes sont mises en jeu, mais où l'on

comprend encore mal l'importance ou le rôle du sexe, de sorte que la recherche de qualité dans ce domaine présente et présentera toujours de nombreux défis.

APPENDICE A

DOCUMENTS RELATIFS AU RECRUTEMENT DES PATIENTS

A.1	Lettre d'introduction au patient – exemplaire pour la Clinique anti-douleur de l'Hôtel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).....	227
A.2	Formulaire de consentement éclairé – information patient pour la Clinique anti-douleur de l'Hôtel-Dieu du CHUM.....	229

LE PROJET STOP PAIN

LETTRE D'INVITATION

Titre: Évaluation du fardeau humain et économique de la douleur chronique:
Le Projet STOP PAIN

Site de l'étude: Clinique Anti-Douleur de l'Hôtel-Dieu du CHUM

Investigateurs: Dr Aline Boulanger et collaborateurs

Cher(ère) madame, monsieur,

Nous faisons partie d'un groupe de recherche qui s'intéresse au fardeau humain et économique de la douleur chronique. Nous vous demandons de considérer la possibilité de participer à cette étude étant donné que vous avez été référé à notre Clinique spécialisée dans le traitement de la douleur chronique.

Afin de vous donner davantage d'informations au sujet de cette étude, nous avons besoin de votre permission afin qu'une de nos infirmières de recherche puisse communiquer avec vous. Nous vous demandons donc de compléter la feuille-réponse ci-jointe et de nous la retourner dans l'enveloppe pré-affranchie ci-jointe.

Nous vous remercions de votre précieuse collaboration.

Dr Aline Boulanger
Directrice
Clinique Anti-Douleur de l'Hôtel-Dieu du CHUM

Also available in English,

FEUILLE – RÉPONSE, Numéro du patient: _____

☐ **J'accepte** que l'infirmière de recherche me téléphone dans le but de me fournir plus d'information concernant l'étude sur la douleur chronique.

Nom : _____
Caractères d'imprimerie

Signature : _____ Date : _____

Téléphone (inscrire SVP le code régional) : _(_____)_____

Si vous désirez communiquer directement avec l'infirmière de recherche, vous pouvez rejoindre mesdames Fabiola Breault ou Denise Héroux au 514-890-8000 poste 14052

Formulaire d'information et de consentement éclairé destiné au patient

Projet STOP PAIN – Étude I: Évaluation de la gestion et du fardeau de la douleur chronique au Canada.

Chercheur principal: (XXX- Directeur de la clinique)

Chercheurs associés: Manon Choinière Ph.D., Jean-Paul Collet M.D., Ph.D. et collaborateurs

Commanditaires: Les Instituts de recherche en santé du Canada en partenariat avec la Compagnie Pfizer Canada Inc. et le Fonds de la recherche en Santé du Québec

Dans ce document, le genre masculin est utilisé sans discrimination et dans le seul but d'alléger la lecture.

Introduction

Nous effectuons en ce moment une étude portant sur la nature et l'impact de la douleur chronique des patients qui sont référés à une Clinique spécialisée dans le traitement de la douleur afin de mieux comprendre leurs besoins spécifiques. L'objet de ce formulaire est de vous renseigner sur le but, le déroulement, les risques et bénéfices de cette recherche de même que les procédures que vous aurez à suivre si vous acceptez d'y participer. Cette étude respecte les lois et règles incluses dans les Directives de Bonnes pratiques cliniques pour la recherche de Santé Canada.

Nous vous invitons à prendre part à cette étude. Vous êtes en droit de ne pas y participer ou de vous en retirer en tout temps. Si vous acceptez de participer, vous recevrez une copie de ce formulaire pour vos dossiers. Avant d'accepter, il est important que vous lisiez et compreniez les explications qui suivent. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous pouvez avoir au sujet de l'étude au médecin en charge de l'étude ou à l'infirmière de recherche responsable.

Objectifs de l'étude

La douleur chronique affecte des millions de Canadiens. On pense que le fardeau pour les patients et les conséquences économiques qui y sont reliés sont énormes, mais peu d'informations à ce sujet sont disponibles au Canada. Cette étude est donc nécessaire afin d'identifier la nature et l'impact de la douleur chronique et de comprendre les besoins spécifiques des patients qui en souffrent. La collecte de données économiques est également importante afin de mieux informer les décideurs impliqués dans le système de soins de santé qui pourront améliorer les ressources pour le traitement de la douleur chronique. Ce projet a donc pour buts de:

- évaluer les caractéristiques de la douleur ressentie par des patients qui sont référés à une Clinique spécialisée dans le traitement de la douleur,
- évaluer leur statut fonctionnel aux plans physique, émotionnel et social,
- évaluer les coûts directs et indirects associés à leur douleur chronique.

Conditions de participation

Les participants à cette étude doivent répondre aux critères de sélection suivants:

- Avoir au moins 18 ans.
- Ressentir de la douleur depuis au moins 6 mois.
- Être référés à une Clinique spécialisée dans le traitement de la douleur chronique.

- Être capables de lire, comprendre et répondre à des questionnaires en français ou en anglais.
- Pouvoir être rejoignables et être capables de participer à une entrevue par téléphone.
- Être disponibles pour un suivi régulier durant une période de trois mois.

Marche à suivre de l'étude

Au moins 1000 patients participeront à cette étude et ce, dans 10 Cliniques spécialisées dans le traitement de la douleur au Canada. Cent (100) d'entre eux seront recrutés via (XXX- nom de la clinique). Si vous acceptez de participer à l'étude, vous serez invité à rencontrer une infirmière de recherche à la Clinique de la douleur de (XXX- nom du centre hospitalier) pour une entrevue structurée. Elle vous questionnera sur les traitements passés et actuels utilisés dans le but de soulager votre douleur. Elle fera une revue des professionnels de la santé que vous avez consultés à ce jour pour votre douleur. De plus, vous aurez à compléter une série de questionnaires portant sur les caractéristiques de votre douleur (localisation, fréquence, durée et intensité), l'impact de celle-ci sur votre vie, votre fonctionnement physique, psychologique et social, vos attitudes face à la douleur, vos habitudes de consommations (tabac, alcool et drogues), ainsi que vos données sociodémographiques (ex., âge, scolarité, condition de vie habituelle, etc.). Cette rencontre devrait être d'une durée de 2 heures environ. À la fin de l'entrevue, si le hasard fait en sorte que vous êtes sélectionné pour un suivi de trois mois, vous pourriez recevoir un journal à compléter à la maison. On vous expliquera comment y noter tous les jours (ou aussi souvent que nécessaire) les frais occasionnés par les soins de votre douleur ainsi que le temps qui y est consacré par vous ou votre entourage (famille, amis, etc.). Nous souhaiterions également que vous conserviez dans ce journal tous les reçus de pharmacie de vos médicaments contre la douleur ou de tout autre frais engendrés par votre douleur. Une fois par mois durant trois mois, l'infirmière de recherche vous téléphonera à un moment qui vous convient pour vérifier les items de votre journal si nécessaire, ce qui ne devrait prendre que 10-15 minutes de votre temps. Les informations recueillies serviront à estimer les coûts reliés à votre douleur. Au cours du dernier appel téléphonique à la fin de la période de trois mois, l'infirmière de recherche vous posera des questions supplémentaires sur l'intensité de votre douleur et votre état émotionnel. Advenant que vous ayez votre premier rendez-vous à (XXX- nom de la clinique) avant que ne soient terminés les trois mois de suivi de l'étude, nous devons interrompre à ce moment votre participation à l'étude. Soyez assuré(e) cependant que la date de votre premier rendez-vous ne sera pas influencée par votre participation à l'étude et que tous les efforts seront faits pour que vous soyez vu(e) par un médecin aussi rapidement que possible.

Il est important que vous sachiez que lors de votre premier rendez-vous à la Clinique de la douleur, vous aurez probablement à remplir une série de questionnaires qui seront semblables à ceux de cette étude.

À la suite de l'entrevue ou durant la période de suivi de l'étude, s'il s'avérait que votre condition requière une aide urgente, l'infirmière de recherche transmettra cette information au médecin en charge de l'étude qui s'engage à prendre les dispositions nécessaires pour que vous soit fournie l'aide dont vous aurez besoin.

Remboursement des dépenses

Un montant de \$20 est prévu pour le remboursement de vos dépenses (par ex. transport, stationnement) lors de votre visite à la Clinique de la douleur de (XXX-nom du centre hospitalier) dans le cadre de cette étude.

Participation volontaire

La participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous pouvez décider de ne pas y participer ou de vous en retirer en tout temps, Pour ce faire, vous n'avez qu'en nous aviser verbalement sans avoir à justifier les motifs de votre décision. Quelque soit cette dernière, vous n'encourerez aucune pénalité ni aucune perte des avantages auxquels vous aviez droit avant de prendre part à l'étude. Votre décision n'affectera en aucune manière le traitement médical auquel vous avez droit.

Risques et bénéfices

Il n'y a aucun risque à participer à cette étude et vous ne retirerez pas de bénéfice personnel de votre participation dans l'immédiat. Le fait d'accepter ou de refuser de prendre part à cette étude n'aura aucune influence 1) sur votre traitement à court terme, 2) sur la décision de vous traiter ou non au sein de la Clinique de la douleur, et/ou 3) sur le temps que vous aurez à attendre pour votre tout premier rendez-vous à la Clinique. Les résultats obtenus dans cette étude contribueront, nous l'espérons, à l'avancement des connaissances sur le traitement de la douleur chronique et son impact aux plans physique, émotionnel, social et économique. Ces résultats pourront avoir un impact à long terme pour vous et d'autres patients qui souffrent de douleur chronique, mais il est actuellement impossible de juger de la nature ou de l'ampleur de ces bénéfices.

Financement de l'étude

Tel que mentionné précédemment, cette étude est en partie financée par la Compagnie Pfizer. Le montant payé ne couvre pas le salaire du chercheur principal et des chercheurs associés, mais défraie une partie des coûts reliés à la bonne marche de l'étude. Cette subvention couvre aussi les frais administratifs engendrés par cette étude pour l'hôpital.

Questions

Pour toute question au sujet de cette étude, vous pouvez contacter:

- Dr (XXX- nom du chercheur), chercheur principal, au (XXX) XXX-XXXX, à la Clinique de la douleur de (XXX- nom du centre hospitalier)
- Mme (XXX-nom de l'infirmière de recherche), infirmière de recherche, au (XXX)-XXX-XXXX

Pour toute question au sujet de vos droits comme participant à une étude, vous pouvez contacter:

- (XXX-nom de la personne) Commissaire locale adjointe à la qualité des services, au (XXX) XXX-XXXX.

Confidentialité

Les informations recueillies durant cette étude demeureront confidentielles. Pour ce faire, toutes informations reliées à cette étude et vous concernant porteront un numéro de code. Seul le personnel de recherche autorisé pourra avoir accès à la liste des codes. Le personnel soignant de la Clinique de la douleur n'aura pas accès aux questionnaires individuels ni aux données des entrevues. Le Comité d'Éthique de la recherche ou des agences gouvernementales impliquées en recherche pourront avoir

accès aux dossiers de recherche à des fins de vérification. Les dossiers pourront aussi être ouverts si la loi le stipule.

Toutes les données recueillies dans cette étude seront entrées et gérées de façon électronique par GEREQ (Gestion Recherche Québec) avec votre numéro de code et ce, selon les directives émises par divers organismes dont la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada. Les données seront remises sous le couvert de l'anonymat aux chercheurs principaux de cette étude ou à leurs représentants. Advenant que les résultats de cette étude soient publiés, votre identité ne sera évidemment pas révélée.

Toutes les données recueillies dans cette étude et vous concernant seront gardées par GEREQ dans un fichier électronique et ce, pendant une période de 25 ans à partir de la fin de l'étude.

En signant ce formulaire de consentement, vous autorisez le stockage d'informations et le transfert des données tels que décrits ci-dessus.

Consentement

Je déclare avoir lu et compris le présent formulaire qui décrit la nature de ma participation à l'étude. Je reconnais qu'on m'a bien expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions à mon entière satisfaction et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet. Je comprends les règles à suivre et j'accepte de fournir les informations nécessaires aux responsables de l'étude et à l'infirmière de recherche.

En signant le présent formulaire, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur, l'hôpital ou le commanditaire de leurs responsabilités civiles et professionnelles.

Je peux, sans contrainte, me retirer en tout temps de cette étude sans que ceci ne modifie en rien la qualité des soins que je recevrai. Également, j'ai été informé qu'en tout temps, les responsables de l'étude peuvent m'en retirer s'ils le jugent nécessaire.

J'ai reçu une copie signée et à garder du présent formulaire d'information et de consentement éclairé destiné au patient.

Nom du patient: _____ (caractères d'imprimerie)

Signature: _____ Date: _____
jj-mm-aaaa

Nom du témoin: _____ (caractères d'imprimerie)

Signature: _____ Date: _____
jj-mm-aaaa

Je certifie avoir expliqué au sujet la nature du projet de recherche ainsi que le contenu du présent formulaire, avoir répondu à toutes ses questions et avoir indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation.

Nom du chercheur ou de la personne désignée par lui : _____

(caractères d'imprimerie)

Signature: _____ Date: _____
jj-mm-aaaa

Copies conformes avec signatures originales.

- 1) Patient;
- 2) Service des Archives Médicales
- 3) Chercheur

APPENDICE B

QUESTIONNAIRES ET INSTRUMENTS DE MESURES

B.1	Questionnaire du patient	235
B.2	Questionnaire de l'infirmière.....	263
B.3	Journal des soins reliés à la douleur.....	274

PROJET STOP-PAIN

Questionnaire du Patient

Date: _____

jj

mmm

aaaa

Nom de l'investigateur : _____

Numéro du centre: _____

Numéro du sujet: _____

Initiales du patient : _____

☐ St-John's, NFL

☐ London

☐ Halifax

☐ Winnipeg

☐ Montréal- Hôtel-Dieu de Montréal

☐ Saskatoon

☐ Montréal-General Hospital

☐ Calgary

☐ Toronto

☐ Vancouver

VOTRE DOULEUR

1) Depuis combien de temps ressentez-vous cette douleur?: _____ mois ou _____ années

2) Depuis son apparition, l'intensité de votre douleur a-t elle changée? ☐ Augmentée ☐ Inchangée ☐ Diminuée

3) Comment décrivez-vous la fréquence de votre douleur au cours des 7 derniers jours?

☐ Présente continuellement

☐ Présente occasionnellement :

Pendant combien de jours avez-vous ressenti de la douleur au cours des 7 derniers jours? _____ jours

☐ Aucune douleur :

Si vous n'avez pas ressenti de douleur au cours des 7 derniers jours, veuillez indiquer pendant combien de jours vous avez ressenti de la douleur au cours du dernier mois? _____ jours

4) À quel endroit, votre douleur est-elle localisée? (Cochez autant de cases que nécessaire).

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tête | <input type="checkbox"/> Région pelvienne ou génitale |
| <input type="checkbox"/> Cou | <input type="checkbox"/> Haut du dos |
| <input type="checkbox"/> Épaule droite | <input type="checkbox"/> Bas du dos |
| <input type="checkbox"/> Épaule gauche | <input type="checkbox"/> Fesse droite |
| <input type="checkbox"/> Bras droit | <input type="checkbox"/> Fesse gauche |
| <input type="checkbox"/> Bras gauche | <input type="checkbox"/> Jambe droite |
| <input type="checkbox"/> Main droite | <input type="checkbox"/> Jambe gauche |
| <input type="checkbox"/> Main gauche | <input type="checkbox"/> Pied droit |
| <input type="checkbox"/> Thorax | <input type="checkbox"/> Pied gauche |
| <input type="checkbox"/> Abdomen | <input type="checkbox"/> Autre. Spécifiez: _____ |

5) Quel est le site douloureux qui interfère le plus avec votre vie quotidienne? (COCHEZ UNE SEULE CASE)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tête | <input type="checkbox"/> Région pelvienne ou génitale |
| <input type="checkbox"/> Cou | <input type="checkbox"/> Haut du dos |
| <input type="checkbox"/> Épaule droite | <input type="checkbox"/> Bas du dos |
| <input type="checkbox"/> Épaule gauche | <input type="checkbox"/> Fesse droite |
| <input type="checkbox"/> Bras droit | <input type="checkbox"/> Fesse gauche |
| <input type="checkbox"/> Bras gauche | <input type="checkbox"/> Jambe droite |
| <input type="checkbox"/> Main droite | <input type="checkbox"/> Jambe gauche |
| <input type="checkbox"/> Main gauche | <input type="checkbox"/> Pied droit |
| <input type="checkbox"/> Thorax | <input type="checkbox"/> Pied gauche |
| <input type="checkbox"/> Abdomen | <input type="checkbox"/> Autre. Spécifiez: _____ |

Veillez répondre aux questions suivantes en ne tenant compte que de l'endroit douloureux qui interfère le plus avec votre vie quotidienne

1) Veillez évaluer votre douleur en choisissant le chiffre qui décrit le mieux la douleur que vous ressentez MAINTENANT

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune										La pire douleur
douleur										possible

2) Veillez évaluer votre douleur en choisissant le chiffre qui décrit le mieux la douleur que vous avez ressentie EN MOYENNE OU EN GÉNÉRAL au cours des 7 derniers jours

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune										La pire douleur
douleur										possible

3) Veillez évaluer votre douleur en choisissant le chiffre qui décrit le mieux LA PIRE douleur que vous avez ressentie au cours des 7 derniers jours

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune										La pire douleur
douleur										possible

***** Si vous n'avez pas ressenti de douleur au cours des 7 derniers jours, veuillez indiquer «0» aux questions 2 et 3.**

INVENTAIRE DE LA DOULEUR (BPI)

Veuillez choisir sur l'échelle suivante le chiffre qui décrit le mieux comment la douleur ressentie au cours des 7 derniers jours a interféré avec votre (vos):

A. Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

B. Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

C. Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

D. Travail (inclut le travail à la maison et à l'extérieur)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

E. Relations avec les autres

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

F. Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

G. Goût de vivre

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

INVENTAIRE DE LA DOULEUR (BPI) (suite)

Veillez choisir sur l'échelle suivante le chiffre qui décrit le mieux comment la douleur ressentie au cours des 7 derniers jours à interféré avec votre (vos):

H. Soins personnels

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

I. Activités récréatives

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

J. Activités sociales

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N'interfère pas										Interfère complètement

DOULEUR ET SOMMEIL

Pour chacune des questions suivantes, choisissez le chiffre qui décrit le mieux comment la douleur a perturbé votre sommeil au cours des 7 derniers jours.

Presque jamais	Quelques fois	Souvent	Presque toujours
-------------------	------------------	---------	---------------------

A) À quelle fréquence avez-vous eu de la difficulté à vous endormir à cause de la douleur?

1 2 3 4

B) À quelle fréquence avez-vous eu besoin de médicament pour vous endormir?

1 2 3 4

C) À quelle fréquence étiez-vous réveillé par votre douleur durant la nuit?

1 2 3 4

D) À quelle fréquence étiez-vous réveillé par votre douleur le matin?

1 2 3 4

E) À quelle fréquence avez-vous eu de la difficulté à rester éveillé durant la journée?

1 2 3 4

Chacun d'entre nous aura à subir des expériences douloureuses. Cela peut être la douleur associée aux maux de tête, un mal de dent, ou encore la douleur musculaire ou aux articulations. Il nous arrive souvent d'avoir à subir des expériences douloureuses telles que la maladie, une blessure, un traitement dentaire ou une intervention chirurgicale.

Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. Selon l'échelle suivante, veuillez indiquer à quel point vous avez ces pensées et émotions quand vous avez de la douleur.

0 – pas du tout 1 – quelque peu 2 – de façon modérée 3 – beaucoup 4 – tout le temps

Quand j'ai de la douleur...

- 1 ☐ J'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur.
 - 2 ☐ Je sens que je ne peux pas continuer.
 - 3 ☐ C'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera pas.
 - 4 ☐ C'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi.
 - 5 ☐ Je sens que je ne peux plus supporter la douleur.
 - 6 ☐ J'ai peur que la douleur s'empire.
 - 7 ☐ Je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses.
 - 8 ☐ Avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse.
 - 9 ☐ Je ne peux m'empêcher d'y penser.
 - 10 ☐ Je ne fais que penser à quel point ça fait mal.
 - 11 ☐ Je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse.
 - 12 ☐ Il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur.
 - 13 ☐ Je me demande si quelque chose de grave va se produire.
-

QUESTIONNAIRE SUR LES ATTITUDES ENVERS LA DOULEUR (SOPA)

Veillez indiquer à quel point vous êtes d'accord avec chacun des énoncés suivants concernant votre problème de douleur en utilisant l'échelle suivante:

	<i>C'est très faux pour moi</i>	<i>C'est un peu faux pour moi</i>	<i>Ce n'est ni vrai ni faux pour moi (ou cela ne s'applique pas pour moi)</i>	<i>C'est un peu vrai pour moi</i>	<i>C'est très vrai pour moi</i>
1) Il y a peu de chose que je peux faire pour soulager ma douleur	0	1	2	3	4
2) Ma douleur ne m'empêche pas de mener une vie active physiquement	0	1	2	3	4
3) La douleur que je ressens habituellement est un signal qu'un dommage est en train de se produire	0	1	2	3	4
4) J'ai remarqué que si je peux changer mes émotions, je peux influencer ma douleur	0	1	2	3	4
5) Je devrai probablement toujours prendre des médicaments contre la douleur	0	1	2	3	4
6) Lorsque j'ai mal, les gens devraient me traiter avec soins et égards	0	1	2	3	4
7) J'ai confiance que le corps médical pourra guérir ma douleur	0	1	2	3	4
8) J'ai appris à contrôler ma douleur	0	1	2	3	4
9) Mon problème de douleur n'interfère pas avec mon niveau d'activités	0	1	2	3	4
10) L'exercice peut diminuer mon niveau de douleur	0	1	2	3	4
11) Le stress que je vis augmente ma douleur	0	1	2	3	4
12) Je ne prendrai jamais plus de médicaments contre la douleur	0	1	2	3	4
13) Lorsque j'ai mal, je veux que ma famille me traite mieux	0	1	2	3	4
14) Je ne m'attends pas à une guérison médicale de ma douleur	0	1	2	3	4

Ce questionnaire contient des groupes d'énoncés. Lisez attentivement **tous les énoncés** pour chaque groupe, puis entourez la lettre correspondant à l'énoncé qui décrit le mieux la façon dont vous vous êtes senti(e) au cours des **sept derniers jours, aujourd'hui compris**. Si plusieurs énoncés semblent convenir également bien, encerclez chacun d'eux. Veuillez vous assurer d'avoir lu tous les énoncés de chaque groupe avant d'effectuer votre choix.

- | | | |
|---|---|---|
| 1 | 0 | Je ne me sens pas triste |
| | 1 | Je me sens triste |
| | 2 | Je suis tout le temps triste et je ne peux m'en sortir |
| | 3 | Je suis si triste que je ne peux le supporter |
| | | |
| 2 | 0 | Je ne suis pas particulièrement découragé(e) par l'avenir |
| | 1 | Je me sens découragé(e) par l'avenir |
| | 2 | J'ai l'impression de n'avoir aucune attente dans la vie |
| | 3 | J'ai l'impression que l'avenir est sans espoir et que les choses ne peuvent s'améliorer |
| | | |
| 3 | 0 | Je ne me considère pas comme un(e) raté(e) |
| | 1 | J'ai l'impression d'avoir subi plus d'échecs que le commun des mortels |
| | 2 | Quand je pense à mon passé, je ne vois que des échecs |
| | 3 | J'ai l'impression d'avoir complètement échoué dans la vie |

- | | | |
|---|---|--|
| 4 | 0 | Je retire autant de satisfaction de la vie qu'auparavant |
| | 1 | Je ne retire plus autant de satisfaction de la vie qu'auparavant |
| | 2 | Je ne retire plus de satisfaction de quoi que ce soit |
| | 3 | Tout me rend insatisfait ou m'ennuie |
| 5 | 0 | Je ne me sens pas particulièrement coupable |
| | 1 | Je me sens coupable une bonne partie du temps |
| | 2 | Je me sens coupable la plupart du temps |
| | 3 | Je me sens continuellement coupable |
| 6 | 0 | Je n'ai pas l'impression d'être puni(e) |
| | 1 | J'ai l'impression que je pourrais être puni(e) |
| | 2 | Je m'attends à être puni(e) |
| | 3 | J'ai l'impression d'être puni(e) |
| 7 | 0 | Je n'ai pas l'impression d'être déçu(e) de moi |
| | 1 | Je suis déçu(e) de moi |
| | 2 | Je suis dégoûté(e) de moi |
| | 3 | Je me hais |

- 8
- 0 Je n'ai pas l'impression d'être pire que quiconque
 - 1 Je suis critique de mes faiblesses ou de mes erreurs
 - 2 Je me blâme tout le temps pour mes erreurs
 - 3 Je me blâme pour tous les malheurs qui arrivent
- 9
- 0 Je ne pense aucunement à me suicider
 - 1 J'ai parfois l'idée de me suicider, mais je n'irais pas jusqu'à passer aux actes
 - 2 J'aimerais me suicider
 - 3 J'aimerais me suicider si j'en avais l'occasion
- 10
- 0 Je ne pleure pas plus qu'à l'ordinaire
 - 1 Je pleure plus qu'avant
 - 2 Je pleure continuellement maintenant
 - 3 Avant je pouvais pleurer, mais maintenant j'en suis incapable
- 11
- 0 Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant qu'auparavant
 - 1 Je suis agacé(e) ou irrité(e) plus facilement qu'auparavant
 - 2 Je suis continuellement irrité(e)
 - 3 Je ne suis plus du tout irrité(e) par les choses qui m'irritaient auparavant

- | | | |
|-----------|---|--|
| 12 | 0 | Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les gens |
| | 1 | Je suis moins intéressé(e) par les gens qu'autrefois |
| | 2 | J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les gens |
| | 3 | J'ai perdu tout intérêt pour les gens |
| | | |
| 13 | 0 | Je prends des décisions aussi facilement qu'avant |
| | 1 | Je remets des décisions beaucoup plus qu'auparavant |
| | 2 | J'ai beaucoup plus de difficulté à prendre des décisions qu'auparavant |
| | 3 | Je ne peux plus prendre de décisions |
| | | |
| 14 | 0 | Je n'ai pas l'impression que mon apparence soit pire qu'auparavant |
| | 1 | J'ai peur de paraître vieux (vieille) ou peu attrayant(e) |
| | 2 | J'ai l'impression qu'il y a des changements permanents qui me rendent peu attrayant(e) |
| | 3 | J'ai l'impression d'être laid(e) |
| | | |
| 15 | 0 | Je peux travailler aussi bien qu'avant |
| | 1 | Il faut que je fasse des efforts supplémentaires pour commencer quelque chose |
| | 2 | Je dois me secouer très fort pour faire quoi que ce soit |
| | 3 | Je ne peux faire aucun travail |

BDI I (suite)

- 16
- 0 Je dors aussi bien que d'habitude
 - 1 Je ne dors pas aussi bien qu'avant
 - 2 Je me lève une à deux heures plus tôt qu'avant et j'ai du mal à me rendormir
 - 3 Je me réveille plusieurs heures plus tôt qu'avant et je ne peux me rendormir

- 17
- 0 Je ne me sens pas plus fatigué(e) qu'à l'accoutumé
 - 1 Je me fatigue plus facilement qu'auparavant
 - 2 Je me fatigue pour un rien
 - 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit

- 18
- 0 Mon appétit n'est pas pire que d'habitude
 - 1 Mon appétit n'est pas aussi bon qu'il l'était
 - 2 Mon appétit a beaucoup diminué
 - 3 Je n'ai plus d'appétit du tout

- 19
- 0 Je n'ai pas perdu de poids dernièrement
 - 1 J'ai perdu plus de 5 livres
 - 2 J'ai perdu plus de 10 livres
 - 3 J'ai perdu plus de 15 livres

Je suis présentement un régime Oui _____ Non _____

BDI I (suite)

- 20
- 0 Ma santé ne me préoccupe pas plus que d'habitude
 - 1 Je suis préoccupé(e) par des problèmes de santé comme les douleurs, les maux d'estomac ou la constipation
 - 2 Mon état de santé me préoccupe beaucoup et il m'est difficile de penser à autre chose
 - 3 Je suis tellement préoccupé(e) par mon état de santé qu'il m'est impossible de penser à autre chose
- 21
- 0 Je n'ai remarqué récemment aucun changement dans mon intérêt pour le sexe
 - 1 J'ai moins de désirs sexuels qu'auparavant
 - 2 J'ai maintenant beaucoup moins de désirs sexuels
 - 3 J'ai perdu tout désir sexuel

HUMEUR

Choisissez sur l'échelle suivant le chiffre qui décrit le mieux:

1) Jusqu'à quel point vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) au cours des 2 dernières semaines?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pas du tout Extrêmement

2) Jusqu'à quel point vous êtes-vous senti(e) en colère au cours des 2 dernières semaines?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pas du tout Extrêmement

Les questions qui suivent portent sur votre santé telle que vous la percevez. Vos réponses permettront de suivre l'évolution de votre état de santé et de savoir dans quelle mesure vous pouvez accomplir vos activités courantes.

Pour chacune des questions suivantes, cochez par un X la case ☐ correspondant le mieux à votre réponse

1) En général, diriez-vous que votre santé est:

Excellente	Très bonne	Bonne	Passable	Mauvaise
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

2) Par comparaison à l'an dernier, comment évaluez-vous maintenant votre santé en général?

Bien meilleure maintenant que l'an dernier	Un peu meilleure maintenant que l'an dernier	À peu près la même chose que l'an dernier	Un peu moins bonne maintenant que l'an dernier	Bien moins bonne maintenant que l'an dernier
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

3) Les questions suivantes portent sur les activités que vous pourriez avoir à faire au cours d'une journée normale. Votre état de santé actuel vous limite-t-il dans ces activités? Si oui, dans quelle mesure?

(Faire un x dans la case qui décrit le mieux votre réponse)

Mon état de santé me limite beaucoup	Mon état de santé me limite un peu	Mon état de santé ne me limite pas du tout
---	---	---

- | | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| a) Dans les activités exigeant un effort physique important comme courir, soulever des objets lourds, pratiquer des sports violents | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| b) Dans les activités modérées comme déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux quilles ou au golf | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| c) Pour soulever ou transporter des sacs d'épicerie | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| d) Pour monter plusieurs étages à pied | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| e) Pour monter un seul étage à pied | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| f) Pour me pencher, me mettre à genoux ou m'accroupir | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| g) Pour faire plus d'un kilomètre à pied | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| h) Pour faire plus de deux cents mètres à pied | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| i) Pour faire cent mètres à pieds | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| j) Pour prendre un bain ou m'habiller | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |

4). Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos autres activités quotidiennes à cause de votre état de santé physique

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
---------------	---------------------	---------	----------	--------

- a) Avez-vous dû consacrer moins de temps à votre travail ou à d'autres activités? ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅
- b) Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez voulu? ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅
- c) Avez-vous été limité(e) dans la nature de vos tâches ou de vos activités? ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅
- d) Avez-vous eu de la difficulté à accomplir votre travail ou vos autres activités (par exemple, vous a-t-il fallu fournir un effort supplémentaire)? ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

5) Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos autres activités quotidiennes à cause de l'état de votre moral (comme le fait de vous sentir déprimé(e) ou anxieux(se))?

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
---------------	---------------------	---------	----------	--------

- a) Avez-vous dû consacrer moins de temps à votre travail ou à d'autres activités? ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅
- b) Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez voulu? ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅
- c) Avez-vous accompli votre travail ou vos autres activités avec moins de soin qu'à l'habitude? ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

6) Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état physique ou moral a-t-il nui à vos activités sociales habituelles (famille, amis, voisins, ou autres groupes)?

Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

7) Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous éprouvé des douleurs physiques?

Aucune douleur	Douleurs très légères	Douleurs légères	Douleurs moyennes	Douleurs intenses	Douleurs très intenses
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

8) Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure la douleur a-t-elle nui à vos activités habituelles (au travail comme à la maison)?

Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

9) Ces questions portent sur les 4 dernières semaines. Pour chacune des questions suivantes, donnez la réponse qui s'approche le plus de la façon dont vous vous êtes senti(e).

Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois:

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
---------------	---------------------	---------	----------	--------

a) Vous êtes-vous senti(e) plein(e) d'entrain?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

b) Avez-vous été très nerveux(se)?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

c) Vous êtes-vous senti(e) si déprimé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

d) Vous êtes-vous senti(e) calme et serein(e)?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

e) Avez-vous eu beaucoup d'énergie?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

f.) Vous êtes-vous senti(e) triste et démoralisé(e)?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

g) Vous êtes-vous senti(e) épuisé(e) et vidé(e)?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

h) Vous êtes-vous senti(e) heureux(se)?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

i) Vous êtes-vous senti(e) fatigué(e)?

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

10) Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois votre état physique ou moral a-t-il nui à vos activités sociales (comme visiter des amis, des parents, etc.)?

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

11) Dans quelle mesure chacun des énoncés suivants est-il VRAI ou FAUX dans votre cas?

	Tout à fait vrai	Plutôt vrai	Ne sais pas	Plutôt faux	Tout à fait faux
a) Il me semble que je tombe malade un peu plus facilement que les autres	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
b) Je suis aussi en santé que les gens que je connais	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
c) Je m'attends à ce que ma santé se détériore	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
d) Ma santé est excellente	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

CIGARETTE

1) Quel énoncé décrit le mieux vos habitudes par rapport à la cigarette?

- ☐ Je n'ai jamais fumé
- ☐ J'ai déjà fumé mais je ne fume plus
- ☐ Je fume occasionnellement
- ☐ Je fume tous les jours. → Combien de cigarette fumez-vous chaque jour? _____

ALCOOL

Les questions suivantes portent sur votre consommation d'alcool. Lorsqu'on parle de "boisson alcoolisée" ou d'un "verre", on entend par là:

- Une bouteille ou une canette de bière, ou un verre de bière en fût
- Un verre de vin ou de boisson rafraîchissante au vin (« cooler »)
- Un verre ou un cocktail contenant 1½ once de spiritueux

1) Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé des boissons alcoolisées?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Jamais | <input type="checkbox"/> Une fois par semaine |
| <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois | <input type="checkbox"/> 2 à 3 fois par semaine |
| <input type="checkbox"/> Une fois par mois | <input type="checkbox"/> 4 à 6 fois par semaine |
| <input type="checkbox"/> 2 à 3 fois par mois | <input type="checkbox"/> Tous les jours |

2) Habituellement, combien de verres buvez-vous par semaine?: _____ ou par mois? _____

3) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous bu 5 verres ou plus d'alcool à une même occasion?

- ☐ Jamais
- ☐ Moins d'une fois par mois
- ☐ Une fois par mois
- ☐ 2 à 3 fois par mois
- ☐ Une fois par semaine
- ☐ Plus d'une fois par semaine

4)

Oui	Non	Non applicable
-----	-----	----------------

- a) Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation d'alcool? ☐ ☐ ☐
- b) Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool? ☐ ☐ ☐
- c) Avez-vous déjà éprouvé de la gêne ou de la culpabilité parce que vous consommiez de l'alcool? ☐ ☐ ☐
- d) Avez-vous déjà senti le besoin de prendre de l'alcool pour vous éveiller le matin? ☐ ☐ ☐

5) À n'importe quel moment depuis l'apparition de votre douleur, avez-vous déjà fait l'usage d'alcool pour soulager votre douleur?

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
---------------	---------------------	---------	----------	--------

☐₁

☐₂

☐₃

☐₄

☐₅

DROGUES

1) Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous pris l'une ou l'autre des substances suivantes?

	Jamais	Moins d'une fois par mois	1 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	Plus d'une fois par semaine	Chaque jour
Marijuana, cannabis ou hashish	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cocaïne ou crack	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Héroïne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres: <i>LSD, Mescaline, PCP, Acide, Ecstasy...</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) Y-a-t-il eu une période dans votre vie où vous avez consommé l'une ou l'autre des substances suivantes? (exclure les 12 derniers mois)

	Jamais	Moins d'une fois par mois	1 à 3 fois par mois	Une fois par semaine	Plus d'une fois par semaine	Chaque jour
Marijuana, cannabis ou hashish	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cocaïne ou crack	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Héroïne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres: <i>LSD, Mescaline, PCP, Acide, Ecstasy ...</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) À n'importe quel moment depuis l'apparition de votre douleur, avez-vous déjà fait l'usage de ces substances pour soulager votre douleur?

Tout le temps	La plupart du temps	Parfois	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

4)

Oui	Non	Non applicable
-----	-----	----------------

a) Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de drogue?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation de drogue?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Avez-vous déjà éprouvé de la gêne ou de la culpabilité parce que vous consommiez de la drogue?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Avez-vous déjà senti le besoin de prendre de la drogue pour vous éveiller le matin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFORMATION SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

1) Sexe ☐ Féminin ☐ Masculin

Date de naissance: _____
 jj *mmm* *aaaa*

2) Statut civil : ☐ Célibataire ☐ Marié(e) ☐ Union libre ☐ Séparé(e) ou divorcé(e) ☐ Veuf ou veuve

3) Quelles sont vos conditions de vie habituelles?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Vivant avec conjoint(e) ou époux(se) et enfants | <input type="checkbox"/> Vivant avec des amis |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec conjoint(e) ou époux(se) seulement | <input type="checkbox"/> Vivant seul(e) |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec les enfants seulement | <input type="checkbox"/> Vivant en institution (ex., centre de réhabilitation, soins prolongés) |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec les parents | <input type="checkbox"/> Vivant avec un colocataire ou des colocataires |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec un membre de la famille (sœur, frère etc....) | <input type="checkbox"/> Pas de conditions de vie stables |

4) Quel est votre plus haut niveau de scolarité complété:

☐ Primaire ☐ Secondaire ☐ École technique ou collège ☐ Université

1) Quelle est votre statut d'emploi actuel?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Travail à temps complet | <input type="checkbox"/> Retraité(e) |
| <input type="checkbox"/> Travail à temps partiel | <input type="checkbox"/> Invalidité temporaire |
| <input type="checkbox"/> Au foyer | <input type="checkbox"/> Invalidité permanente |
| <input type="checkbox"/> Étudiant(e) | <input type="checkbox"/> Sans emploi |
| | <input type="checkbox"/> Autre. <i>Spécifiez:</i> _____ |

2) Si vous êtes travailleur ou étudiant, y-a-t-il un risque que vous perdiez votre travail ou que vous abandonniez vos études à cause de votre douleur?

- ☐ Oui
☐ Non
☐ Non applicable

3) Avez-vous dû changer de travail ou de domaine d'étude à cause de votre douleur?

- ☐ Oui
☐ Non
☐ Non applicable

4) Veuillez indiquer votre principale source de revenu. (*Sélectionnez un choix seulement*)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Revenu d'un emploi ou salaire | <input type="checkbox"/> Indemnités ou pension d'invalidité à travers l'employeur ou assurance personnelle |
| <input type="checkbox"/> Pension de retraite | <input type="checkbox"/> Indemnités à travers des prestations d'invalidité de travailleurs |
| <input type="checkbox"/> Prestation d'invalidité du régime de pension du Canada | <input type="checkbox"/> Membre de la famille |
| <input type="checkbox"/> Assistance sociale | <input type="checkbox"/> Économies personnelles ou investissements |
| <input type="checkbox"/> Assurance-emploi | <input type="checkbox"/> Aucune source de revenu |
| <input type="checkbox"/> Revenu assuré pour handicap sévère | <input type="checkbox"/> Autre. <i>Spécifiez:</i> _____ |

5) Quelle catégorie représente le mieux votre revenu familial annuel avant les déductions? (inclure toutes les sources de revenu) *(Toutes les informations du questionnaire demeureront strictement confidentielles et seront traitées sur une base anonyme)*

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Moins de 15,000\$ | <input type="checkbox"/> 80,000 à moins de 100,000\$ |
| <input type="checkbox"/> 15,000 à moins de 30,000\$ | <input type="checkbox"/> 100,000 à moins de 120,000\$ |
| <input type="checkbox"/> 30,000 à moins de 45,000\$ | <input type="checkbox"/> 120,000\$ et plus |
| <input type="checkbox"/> 45,000 à moins de 60, 000\$ | <input type="checkbox"/> Je ne désire pas répondre |
| <input type="checkbox"/> 60,000 à moins de 80,000\$ | <input type="checkbox"/> Je ne sais pas |

6) Y a-t-il une réclamation en cours pour des prestations d'invalidité de travailleurs (ex.:CSST) associée à votre douleur?

- ☐ Oui ☐ Non ☐ Non applicable



6a) Si oui, y a-t-il un litige en cours en lien avec cette réclamation? ☐ Oui ☐ Non

7) Y a-t-il une réclamation en cours pour des prestations d'invalidité d'accidents de la route (ex.: SAAQ), associée à votre douleur?

- ☐ Oui ☐ Non ☐ Non applicable



7a) Si oui, y a-t-il un litige en cours en lien avec cette réclamation? ☐ Oui ☐ Non

PROJET STOP-PAIN

Questionnaire de l'infirmière

Date: _____

jj

mmm

aaaa

Nom de l'investigateur : _____

Numéro du centre: _____

Numéro du sujet: _____

Initiales du patient : _____

☐ St-John's, NFL

☐ London

☐ Halifax

☐ Winnipeg

☐ Montréal- Hôtel-Dieu de Montréal

☐ Saskatoon

☐ Montréal-General Hospital

☐ Calgary

☐ Toronto

☐ Vancouver

1. Indiquez les circonstances entourant l'apparition de votre douleur (Cochez la case appropriée)

☐ Accident de travail

☐ Durant ou à la suite d'une maladie. *Spécifiez le type :* _____

☐ Accident à domicile

☐ À la suite d'une chirurgie. *Spécifiez le type :* _____

☐ Accident avec véhicule motorisé

☐ Aucun événement précis

☐ Autre raison ou événement. *Spécifiez :* _____

2) Y a-t-il quelqu'un dans votre famille qui souffre de douleur chronique (grand parent, mère, tante, sœur) ou qui a déjà souffert de douleur chronique dans le passé?

☐ Oui

☐ Non

TRAITEMENTS POUR SOULAGER LA DOULEUR

M.O.O. Veuillez indiquer, quels types de traitement parmi les choix suivants vous utilisez actuellement pour soulager votre douleur et ceux que vous avez déjà essayés dans le passé et que vous n'utilisez plus

	Actuellement			Passé	
Traitements	Jamais utilisé	Utilise actuellement efficace	Utilise actuellement non efficace	Utilisé dans le passé efficace	Utilisé dans le passé non efficace
<u>Chirurgicaux</u> • Chirurgie, spécifiez : _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Médicaux :</u> • Injections (bloc ou autres techniques) • Implant d'une pompe • Implant d'un neuro stimulateur	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<u>Autres produits :</u> • Herbes/produits naturels • Cannabis • Vitamines	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<u>Techniques auto-administrées</u> • Technique de relaxation/respiration • Biofeedback • Gestion du rythme des activités (activity pacing) • Distraction • Hypnose • Groupe de support • Imagerie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

	Actuellement			Passé	
Traitements	Jamais utilisé	Utilise actuellement efficace	Utilise actuellement non efficace	Utilisé dans le passé efficace	Utilisé dans le passé non efficace
<u>Thérapies physiques :</u>					
• Chaleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Glace	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Hydrothérapie ou bain chaud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Toucher thérapeutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Electro-stimulation (TENS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Stimulation intramusculaire (aiguille sèche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Acupuncture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Massage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Exercices (étirement, force, endurance, sculpture du corps)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Autres types de traitements</u>					
<i>Spécifiez:</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Spécifiez:</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Spécifiez:</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Spécifiez:</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VISITES CHEZ UN PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Avez-vous consulté un ou plusieurs de ces professionnels de la santé depuis l'apparition de votre douleur ?

	Oui	Non
Anesthésiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurochirurgien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orthopédiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spécialiste en physiothérapie et réhabilitation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychiatre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhumatologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omnipraticien (médecin de famille)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gynécologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dentiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergothérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Physiothérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infirmière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Travailleur social	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acupuncteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praticien en médecine alternative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chiropraticien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Massothérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ostéopathe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Naturopathe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Homéopathe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre. Spécifiez _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MÉDICAMENTS pour soulager la douleur

Indiquez les médicaments pour la douleur que vous utilisez actuellement et les médicaments pour la douleur que vous avez utilisés au cours de la dernière année. Spécifiez la raison pour laquelle vous avez cessé leur utilisation.

MÉDICAMENTS		Utilisés en ce moment <i>oui ou non</i>	Utilisés au cours de la dernière année mais cessé <i>Oui, non ou ne sait pas</i>	Utilisés au cours de la dernière année mais cessés à cause de :				
				Effets secondaires	Coût	Manque d'efficacité	N'est plus nécessaire pour le moment	Ne sait pas
AINS/COXIBS								
Non selective								
Cox-2 inhibitors	<i>Celebrex, Vioxx, Bextra</i>							
ANTIDEPRESSEURS								
Amitriptyline	<i>Elavil</i>							
Desipramine	<i>Norpramin</i>							
Doxepin	<i>Sinequan</i>							
Imipramine	<i>Tofranil</i>							
Nortriptyline	<i>Aventyl</i>							
Bupropion	<i>Wellbutrin</i>							
Citalopram	<i>Celexa</i>							
Fluoxetine	<i>Prozac</i>							
Fluvoxamine	<i>Luvox</i>							
Mirtazapine	<i>Remeron</i>							
Nefazodone	<i>Serzone</i>							
Paroxetine	<i>Paxil</i>							
Sertraline	<i>Zoloft</i>							
Trazodone	<i>Desyrel</i>							
Venlafaxine	<i>Effexor</i>							

MÉDICAMENTS		Utilisés en ce moment <i>oui ou non</i>	Utilisés au cours de la dernière année mais cessé <i>Oui, non ou ne sait pas</i>	Utilisés au cours de la dernière année mais cessés à cause de :				
				Effets secondaires	Coût	Manque d'efficacité	N'est plus nécessaire pour le moment	Ne sait pas
ANTICONVULSIVANTS								
Carbamazepine	<i>Tegretol</i>							
Clonazepam	<i>Rivotril</i>							
Gabapentin	<i>Neurontin</i>							
Lamotrigine	<i>Lamictal</i>							
Levetiracetam	<i>Keppra</i>							
Oxcarbamazepine	<i>Trileptal</i>							
Phenytoin	<i>Dilantin</i>							
Topiramate	<i>Topamax</i>							
Valproic acid	<i>Depakene</i>							
RELAXANTS MUSCULAIRES								
Baclofen	<i>Lioresal</i>							
Cyclobenzaprine	<i>Flexeril</i>							
Methocarbamol	<i>Robaxin</i>							
Orphenadrine	<i>Norflex</i>							
Tizanidine	<i>Zanaflex</i>							

	Utilisés	Utilisés au cours	Utilisés au cours de la dernière année mais cessés à cause de :
--	----------	----------------------	--

MÉDICAMENTS		en ce moment <i>oui ou non</i>	de la dernière année mais cessé <i>Oui, non ou ne sait pas</i>	Effets secondaires	Coût	Manque d'efficacité	N'est plus nécessaire pour le moment	Ne sait pas
OPIOIDES (COURTE DURÉE D'ACTION)								
Codeine	222, 282/292; Empracet-30, 60; Emtec 30, Exdol 8, 15, 30; Triatec 8, 30; Atasol-8,15,30; Tylenol 1,2,3 avec codeine,							
Morphine	M.O.S. MS IR Statex							
Oxycodone	Oxy IR; Oxycocet Supeudol; Percocet; Endocet Percodan; Endodan							
Hydromorphone	Dilaudid							
Methadone	Metadol							
OPIOIDES (LONGUE DURÉE D'ACTION)								
Codeine	Codeine Contin							
Morphine	Ms Contin, M-Eslon Oramorph SR M.O.S. SR, Kadian							
Oxycodone	OxyContin							
Hydromorphone	Hydromorph Contin							
Fentanyl	Duragesic							
		Utilisés	Utilisés au cours	Utilisés au cours de la dernière année mais cessés à cause de :				

MÉDICAMENTS		en ce moment <i>oui ou non</i>	de la dernière année mais cessé <i>Oui, non ou ne sait pas</i>	Effets secondaires	Coût	Manque d'efficacité	N'est plus nécessaire pour le moment	Ne sait pas
SYNTHETIC CANNABINOÏDES								
	<i>Cesamet; Marinol</i>							
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA								
Ketamine	<i>Ketalar</i>							
Dextrometorphan	<i>(cough suppressant with DM)</i>							
AGENTS TOPIQUES (<i>Spécifiez</i>)								
AUTRES (<i>Spécifiez</i>)								

	Yes	No
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypothyroïdie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladie cardiaque artéro sclérosante (MCAS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AVC (Accident vasculaire cérébral)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asthme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ostéoarthrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arthrite rhumatoïde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migraine, céphalées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuropathies périphériques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles anxieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles dépressifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibromyalgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cystite interstitielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colon irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysfonction de l'articulation temporo-mandibulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre, <i>spécifiez</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre, <i>spécifiez</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre, <i>spécifiez</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre, <i>spécifiez</i> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comment le patient a-t-il complété le Questionnaire Patient:

- ☐ Copie électronique sur place
- ☐ Copie électronique à la maison
- ☐ Copie papier sur place
- ☐ Copie papier à la maison

JOURNAL DES SOINS RELIÉS À LA DOULEUR



☐ 1^{er} mois

☐ 2^e mois

☐ 3^e mois

Date du début : _____ Date de la fin : _____

Nom de l'investigateur : _____ Numéro du sujet: _____

Numéro du centre : _____ Initiales du patient : _____

☐ St-John's, NFL

☐ London

☐ Halifax

☐ Winnipeg

☐ Montréal- HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

☐ Saskatoon

☐ Montréal-General Hospital

☐ Calgary

☐ Toronto

☐ Vancouver

Pour l'infirmière de recherche:

Arrêt prématuré durant le suivi? Non _____ Oui _____, Si oui, raison _____

AMBULATORY AND HOME CARE RECORD
© Coyte & Guerriere 1998

Projet STOP PAIN

1


Journal de Soins pour les patients. Version: 13 Décembre 2004

Cher(e) participant(e),


Merci de bien vouloir compléter le Journal des Soins Reliés à la Douleur dont le but est d'enregistrer le temps et les montants d'argent que vous, les membres de votre famille et vos amis consacrez afin de soigner **VOTRE DOULEUR**.

Veuillez s'il vous plaît,


 **Utiliser le caractère d'imprimerie** pour compléter le journal

 Garder le Journal des Soins Reliés à la Douleur ainsi que tous vos reçus pour les médicaments anti-douleur, les fournitures, les équipements, les frais de taxis, etc., comme référence au cas où l'infirmière de recherche aurait besoin d'informations supplémentaires sur les montants d'argent que vous avez dépensés pour soigner votre douleur.



 Garder votre Journal des Soins Reliés à la Douleur dans un endroit sûr puisque cette information nous sera très utile. Une fois le journal complété, veuillez le retourner par la poste dans l'enveloppe pré-affranchie que nous vous avons remise. Lorsque l'infirmière de recherche recevra le journal, elle révisera tous les items et vous appellera afin de vérifier les items qui ne sont pas clairs.



 Si vous avez des questions ou des inquiétudes sur le Journal, veuillez s'il vous plaît contacter l'infirmière de recherche :

_____ au _____



Le Journal est divisé en 5 sections. Dans chaque section, vous trouverez sur le côté gauche du classeur:

- ✓ les instructions: **Instructions pour le patient**
- ✓ un exemple sur la façon de compléter le Journal





Instructions pour le Patient

1. Médicaments et fournitures pour VOTRE DOULEUR

- ✓ **Date** Inscrivez le jour, le mois et l'année de l'achat
- ✓ **Nom du médicament ou description des fournitures** Inscrivez le nom de tous les médicaments (prescrits ou en vente libre) ou fournitures que vous ou un membre de votre famille ont achetés pour soigner votre douleur.
- Exemples: Tylenol, laxatif, médication contre les nausées
Herbes, suppléments nutritifs
Produits naturels
Onguents ou gels
Cartilage de requin
Coussin chauffant
Chaise roulante, marchette

Pour les items suivants, veuillez examiner vos factures pour les détails

- ✓ **Coût total** Pour chaque médicament ou fourniture, inscrivez le coût total même si vous êtes remboursé(e).
- ✓ **Remboursement** Est-ce que vous allez être remboursé(e) pour ce médicament ou ces fournitures? Répondez par *oui* ou *non*.
- ✓ **% ou montant du remboursement** Si vous allez être remboursé(e), inscrivez le pourcentage ou le montant du remboursement.
- ✓ **Source du remboursement** Qui vous rembourse? Exemple: assurance privée, collective ou publique, agence de compensation pour travailleurs (CSST), SAAQ, IVAC, etc.

1. Médicaments ou fournitures POUR VOTRE DOULEUR



Est ce que vous ou un membre de votre famille avez acheté des médicaments (prescrits ou en vente libre) ou des fournitures afin de soigner VOTRE DOULEUR?

	Date <i>jj-mmm-aaaa</i>	Nom du médicament <u>ou</u> de la fourniture relié(e) à votre douleur	Coût total incluant les taxes	Allez-vous être remboursé(e)? (oui <u>ou</u> non)	Si oui, % <u>ou</u> montant remboursé		Source du remboursement
ex.	14-sep-2004	Support lombaire	65 \$	Non	----- \$	----- %	-----
ex.	16-sep-2004	Naproxen	14 \$	Oui	10.50 \$	----- %	Assurance privée
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	
			\$		\$	%	



Instructions pour le Patient

2. Rendez-vous à l'extérieur du domicile pour des soins de santé reliés à VOTRE DOULEUR

- ✓ **Type de rendez-vous**

Inscrivez tous les rendez-vous que vous avez eu pour votre douleur **à l'extérieur de votre domicile**, par exemple dans un hôpital ou une clinique, et inscrivez tous les rendez-vous impliquant des examens, tel qu'un CT Scan, **reliés à votre douleur**.

Exemples: Physiothérapeute
CT Scan, EMG, etc.
Kinésiologue, Acupuncteur
Médecin de famille
Avocat, orienteur
- ✓ **Montant payé pour les soins**

Combien avez-vous payé pour ces soins?
- ✓ **Moyen de transport**

Quel moyen de transport avez-vous utilisé pour vous rendre à votre rendez-vous? Exemples: voiture, taxi, autobus, etc.
- ✓ **Frais de stationnement et autres frais de transport**

Exemples:

 - Combien avez-vous payé pour le stationnement?
 - Autres: Quels étaient les frais pour l'ambulance / chauffeur / essence pour un aller-retour?
- ✓ **Si transport en voiture, total des kilomètres ou miles voyagés pour l'aller-retour**

Si vous avez voyagé en voiture, combien de kilomètres ou de miles avez vous faits afin de vous rendre à votre rendez-vous et retourner chez vous?
- ✓ **Remboursement**

Allez-vous être remboursé(e)? Répondre par oui ou non.
- ✓ **% ou montant remboursé**

Si vous allez être remboursé(e), inscrire le pourcentage ou montant du remboursement.
- ✓ **Source du remboursement**

Qui vous remboursera? Exemple: assurance privée, collective ou publique, agence de compensation pour travailleurs (CSST), SAAQ, IVAC, etc.



2. Rendez-vous à l'extérieur du domicile pour des soins de santé reliés à VOTRE DOULEUR

Inscrivez tous les rendez-vous reliés à votre douleur à l'extérieur de votre domicile

ex.	Date jj/mm/aaaa	Type de rendez- vous relié à votre douleur <i>Veuillez spécifier</i>	Montant payé pour les soins	Méthode de transport	Frais de <i>stationnement</i> ou <i>autres</i> frais de transport	Si transport par <i>voiture</i> , total des kilomètres (Km) ou miles (M) voyagés pour l' <u>aller-retour</u>		Allez-vous être remboursé(e)? (oui ou non)	Si oui, % ou montant remboursé		Source du remboursement
						16 Km	M		20 \$	---- %	
ex.	13-sep-2004	Physiothérapeute	30 \$	Voiture	6.50 \$	16 Km	M	Oui	20 \$	----	Assurance privée
ex.	23-sep-2004	CT Scan	\$	Taxi	30.00 \$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	
			\$		\$	Km	M		\$	%	



Instructions pour le Patient

3. Aidants pour vous et votre douleur

Dans cette section, inscrivez le temps que vous ou des aidants naturels (cf. exemples 1 et 2) avez consacré à soigner **VOTRE DOULEUR** et qui sont ces aidants (membre de la famille, ami(e), voisin(e)).

Exemple 1 (soins par vous): **Rendez-vous chez le physiothérapeute, acheter des médicaments, prendre des rendez-vous, urgence reliée à votre douleur.**

Exemple 2 (soins par aidants): **Voyager avec vous pour un rendez-vous, acheter des médicaments, remplir les documents pour remboursement d'assurance.**

- | | |
|--|--|
| ✓ Lien avec vous | Nommez le lien avec la personne aidante |
| ✓ Âge et sexe | Quel est l'âge et le sexe de la personne? |
| ✓ Total d'heures | Combien d'heures est-ce que <u>vous</u> ou <u>les aidants naturels</u> avez consacrées à soigner votre douleur? |
| ✓ Heures perdues à l'emploi (congé non payé, maladie, vacances) | Est-ce que vous ou les aidants naturels avez manqué le travail à cause de votre douleur ou pour prendre soin de votre douleur?
<u>Si oui</u> , indiquez le nombre d'heures de travail perdues
<u>Si non</u> , inscrire « ----- » pour non applicable |
| ✓ Soignants payés par vous? | Combien avez-vous payé pour les services de cette personne |
| ✓ Type de soins | Décrire brièvement le type de services reçus |

3. Aidants pour vous et votre douleur



Combien de temps vous ou les aidants naturels (membre de la famille, ami(e), voisin(e)) avez consacré à soigner VOTRE DOULEUR et quel est le lien avec ces personnes

Avez-vous été en congé de maladie ou en congé d'invalidité pour plus que 5 jours au cours de la présente période à cause de votre douleur?

Non _____ Oui _____

Si oui, durant combien de **jours ouvrables**: _____ jours. *Ne pas écrire s'il vous plaît, le temps perdu durant ce congé dans le tableau ci-dessous.*

	Date <i>jj/mmm/aaaa</i>	Lien avec vous	Âge	Sexe	Nombre d'heures total	Nombre d'heures perdues chez l'employeur? (congé non payé, maladie, vacances)	Montant payé à l'aidant naturel	Type de soins concernant votre douleur
ex.	13-sep-2004	Moi-même	40	F	2	2h	\$	Rendez-vous avec physiothérapeute
ex.	23-sep-2004	Moi-même	40	F	3	-----	\$	Rendez-vous scan
ex.	23-sep-2004	Père	66	M	3	-----	20 \$	Voyager avec moi pour un rendez-vous
ex.	30-sep-2004	Moi-même	40	F	7	7h	\$	Congé de maladie
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	
							\$	



Instructions pour le Patient

4. Travail domestique

Dans cette section, inscrivez le temps que les personnes ont consacré à vous aider avec les tâches ménagères **À CAUSE DE VOTRE DOULEUR.**

Exemple: S'occuper de vos enfants, entretien de la maison/propriété, magasinage, faire la cuisine, lavage

- ✓ **Lien avec vous** Nommez le lien avec la personne qui vous a aidé avec les tâches ménagères

- ✓ **Âge et sexe** Quel est l'âge et le sexe de la personne qui vous a aidé?

- ✓ **Total d'heures** Quel est le nombre d'heures consacré aux tâches ménagères?

- ✓ **Personne aidante payée par vous?** Combien avez-vous payé la personne qui vous a aidé?

- ✓ **Type d'aide apporté** Inscrivez le type d'aide reçu

4. Travail domestique



Combien de temps les personnes (membre de la famille, ami(e), voisin(e)) ont-elles consacré à vous aider avec les tâches ménagères **À CAUSE DE VOTRE DOULEUR**

Si vous vivez avec quelqu'un (conjoint(e) ou autre), à quelle fréquence cette personne vous aide-t-elle pour le travail domestique, à cause de votre douleur?

Jamais ☐ Rarement ☐ Quelques fois ☐ Assez souvent ☐ Très souvent ☐ Non applicable ☐

						Personne aidante payée par vous?	
	Date jj/mmm/aaaa	Lien avec vous	Âge	Genre	Total d'heures	Montant total payé	Type d'aide apporté
ex.	15-sep-2004	Voisine	30	F	2	12 \$	Gardiennage
ex.	25-sep-2004	Services de nettoyage	35	M	3	50 \$	Entretien ménager
ex.	29-sep-2004	Sœur	45	F	7	\$	Cuisine
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	
						\$	

5. Hospitalisation et autres frais



a) Avez-vous été hospitalisé(e) à cause de votre douleur pendant la période couvrant ce Journal des Soins Reliés à la Douleur?

Non ☐ Oui ☐, Si oui, complétez l'information suivante:

Hospitalisation 1: date _____ Nombre de jours _____ Raison _____
jj-mmm-aaaa

Hospitalisation 2: date _____ Nombre de jours _____ Raison _____
jj-mmm-aaaa

b) Avez-vous eu d'autres frais à assumer pour soigner VOTRE DOULEUR ou résultant de votre douleur?

Non ☐ Oui ☐

Date jj-mmm-aaaa	Type de frais	Montant total
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$
		\$

BIBLIOGRAPHIE

- Aggarwal, V. R., J. McBeth, J. M. Zakrzewska, M. Lunt et G. J. Macfarlane. 2006. «The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors?». *Int.J.Epidemiol.* vol. 35, no 2, p. 468-476.
- Aloisi, A. M. 2003. «Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity». *Clin.J.Pain.* vol. 19, no 3, p. 168-174.
- Aloisi, A. M., et M. Bonifazi. 2006. «Sex hormones, central nervous system and pain». *Horm.Behav.* vol. 50, no 1, p. 1-7.
- American Psychiatric Association. 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Andersson, H. I., G. Ejlertsson, I. Leden et C. Rosenberg. 1993. «Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization». *Clin.J.Pain.* vol. 9, no 3, p. 174-182.
- Andersson, H. I., G. Ejlertsson, I. Leden et B. Schersten. 1999. «Impact of chronic pain on health care seeking, self care, and medication. Results from a population-based Swedish study». *J.Epidemiol.Community Health.* vol. 53, no 8, p. 503-509.
- Aronoff, G.M., et P.W. McAlary. 1992. «Pain centers: treatment for intractable suffering and disability resulting from chronic pain». In *Evaluation and treatment of chronic pain*, B. L. Aronoff, p. 416-429. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Ashburn, M. A., et P. S. Staats. 1999. «Management of chronic pain». *Lancet.* vol. 353, no 9167, p. 1865-1869.
- Barsky, A. J., H. M. Peekna et J. F. Borus. 2001. «Somatic symptom reporting in women and men». *J.Gen.Intern.Med.* vol. 16, no 4, p. 266-275.
- Bassols, A., F. Bosch et J. E. Banos. 2002. «How does the general population treat their pain? A survey in Catalonia, Spain». *J.Pain Symptom.Manage.* vol. 23, no 4, p. 318-328.
- Becker, N., P. Sjogren, P. Bech, A. K. Olsen et J. Eriksen. 2000. «Treatment outcome of chronic non-malignant pain patients managed in a Danish multidisciplinary pain centre compared to general practice: a randomized controlled trial». *Pain.* vol. 84, no 2-3, p. 203-211.
- Berkley, K. J. 1997. «Sex differences in pain». *Behav.Brain Sci.* vol. 20, no 3, p. 371-380.
- Berkley, K. J., S. S. Zalcman et V. R. Simon. 2006. «Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* vol. 291, no 2, p. R241-R244.

- Bernardes, S. F., E. Keogh et M. L. Lima. 2008. «Bridging the gap between pain and gender research: a selective literature review». *Eur.J.Pain.* vol. 12, no 4, p. 427-440.
- Blyth, F. M., L. M. March, A. J. Brnabic, L. R. Jorm, M. Williamson et M. J. Cousins. 2001. «Chronic pain in Australia: a prevalence study». *Pain.* vol. 89, no 2-3, p. 127-134.
- Bouhassira, D., M. Lanteri-Minet, N. Attal, B. Laurent et C. Touboul. 2008. «Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population». *Pain.* vol. 136, no 3, p. 380-387.
- Boulanger, A., A. J. Clark, P. Squire, E. Cui et G. L. Horbay. 2007. «Chronic pain in Canada: have we improved our management of chronic noncancer pain?». *Pain Res.Manag.* vol. 12, no 1, p. 39-47.
- Brasseur, L. 1997. «Traitement de la douleur». In *Physiologie de la nociception*, Doin, p. 5-18. Paris: Groupe Liaisons, S.A.
- Brasseur, L., D. Bouhassira et M. Chauvin (2007). Douleurs neuropathiques : références en douleur et analgésie. Paris, Arnette Groupe liaisons S.A.: 162 p
- Brattberg, G., M. G. Parker et M. Thorslund. 1997. «A longitudinal study of pain: reported pain from middle age to old age». *Clin.J.Pain.* vol. 13, no 2, p. 144-149.
- Breivik, H., B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen et D. Gallacher. 2006. «Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment». *Eur.J.Pain.* vol. 10, no 4, p. 287-333.
- Bruehl, S., J. A. McCubbin et R. N. Harden. 1999. «Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain». *Neurosci.Biobehav.Rev.* vol. 23, no 6, p. 877-890.
- Buskila, D., G. Abramov, A. Biton et L. Neumann. 2000. «The prevalence of pain complaints in a general population in Israel and its implications for utilization of health services». *Journal of Rheumatology.* vol. 27, no 6, p. 1521-1525.
- Cannella, D. T., M. Lobel, P. Glass, I. Lokshina et J. E. Graham. 2007. «Factors associated with depressed mood in chronic pain patients: the role of intrapersonal coping resources». *J.Pain.* vol. 8, no 3, p. 256-262.
- Carr, D. B., et L. C. Goudas. 1999. «Acute pain». *Lancet.* vol. 353, no 9169, p. 2051-2058.
- Catala, E., E. Reig, M. Artes, L. Aliaga, J. S. Lopez et J. L. Segu. 2002. «Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes». *Eur.J.Pain.* vol. 6, no 2, p. 133-140.
- Caterina, M. J., M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine et D. Julius. 1997. «The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway». *Nature.* vol. 389, no 6653, p. 816-824.
- Centre for, Reviews, et Dissemination. 2009. *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare*. York: University of York.

- Chapman, C. R., S. Oka, D. H. Bradshaw, R. C. Jacobson et G. W. Donaldson. 1999. «Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report». *Psychophysiology*. vol. 36, no 1, p. 44-52.
- Choiniere, M., D. Dion, P. Peng, R. Banner, P. M. Barton, A. Boulanger, A. J. Clark, A. S. Gordon, D. N. Guerriere, M. C. Guertin, H. M. Intrater, S. M. Lefort, M. E. Lynch, D. E. Moulin, M. Ong-Lam, M. Racine, S. Rashiq, Y. Shir, P. Taenzer et M. Ware. 2010. «The Canadian STOP-PAIN project - Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities?». *Can.J.Anaesth.* vol. 57, no 6, p. 539-548.
- Chou, R., S. Norris, S. Carson et B. K. S. Chan (2009). Drug class review on drugs for neuropathic pain. Oregon, Oregon Health & Science University.
- Chrubasik, S., H. Junck, H. A. Zappe et O. Stutzke. 1998. «A survey on pain complaints and health care utilization in a German population sample». *Eur.J.Anaesthesiol.* vol. 15, no 4, p. 397-408.
- Chung, J. W., et T. K. Wong. 2007. «Prevalence of pain in a community population». *Pain medicine*. vol. 8, no 3, p. 235-242.
- Chung, J. W. Y., T. K. S. Wong et C. W. C. Clark. 2004. «Gender differences in pain responses to calibrated noxious heat stimuli: a sensory decision theory analysis». *The Pain Clinic*. vol. 16, no 2, p. 131-137.
- Ciccone, G. K., et A. Holdcroft. 1999. «Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia». *British Journal of Anaesthesia*. vol. 82, no 2, p. 255-265.
- Cleeland, C. S., et K. M. Ryan. 1994. «Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory». *Ann.Acad.Med.Singapore*. vol. 23, no 2, p. 129-138.
- Cochrane Bias Methods, Group. 2009. «Types of Bias».
- Cook, D. J., D. L. Sackett et W. O. Spitzer. 1995. «Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis». *J Clin Epidemiol*. vol. 48, no 1, p. 167-171.
- Craft, R. M. 2007. «Modulation of pain by estrogens». *Pain*. vol. 132 Suppl 1, p. S3-S12.
- Craft, R. M. 2003. «Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia». *Life Sci*. vol. 72, no 24, p. 2675-2688.
- Craft, R. M., J. S. Mogil et A. M. Aloisi. 2004. «Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones». *Eur.J.Pain*. vol. 8, no 5, p. 397-411.
- Currow, D. C., M. Agar, J. L. Plummer, F. M. Blyth et A. P. Abernethy. 2010. «Chronic pain in South Australia - population levels that interfere extremely with activities of daily living». *Aust.N.Z.J.Public Health*. vol. 34, no 3, p. 232-239.
- Dao, T. T., et L. LeResche. 2000. «Gender differences in pain». *J.Orfac.Pain*. vol. 14, no 3, p. 169-184.

- Edwards, R., E. M. Augustson et R. Fillingim. 2000. «Sex-specific effects of pain-related anxiety on adjustment to chronic pain». *Clinical Journal of Pain*. vol. 16, no 1, p. 46-53.
- Elliott, A. M., B. H. Smith, K. I. Penny, W. C. Smith et W. A. Chambers. 1999. «The epidemiology of chronic pain in the community». *Lancet*. vol. 354, no 9186, p. 1248-1252.
- Eriksen, J., M. K. Jensen, P. Sjogren, O. Ekholm et N. K. Rasmussen. 2003. «Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark». *Pain*. vol. 106, no 3, p. 221-228.
- Eriksen, J., P. Sjogren, O. Ekholm et N. K. Rasmussen. 2004. «Health care utilisation among individuals reporting long-term pain: an epidemiological study based on Danish National Health Surveys». *Eur.J.Pain*. vol. 8, no 6, p. 517-523.
- Fillingim, R. 2001. *Sex, Gender, and Pain*. Seattle: IASP Press.
- Fillingim, R. B. 2005. «Individual differences in pain responses». *Curr.Rheumatol.Rep*. vol. 7, no 5, p. 342-347.
- Fillingim, R. B. 2000. «Sex, gender, and pain: women and men really are different». *Curr.Rev.Pain*. vol. 4, no 1, p. 24-30.
- Fillingim, R. B., et R. W. Gear. 2004. «Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings». *European journal of pain*. vol. 8, no 5, p. 413-425.
- Fillingim, R. B., C. D. King, M. C. Ribeiro-Dasilva, B. Rahim-Williams et J. L. Riley, III. 2009. «Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings». *J.Pain*. vol. 10, no 5, p. 447-485.
- Fillingim, R. B., et W. Maixner. 1995. «Gender differences in the responses to noxious stimuli». *Pain Forum*. vol. 4 no 4, p. 209-221.
- Fillingim, R. B., et T. J. Ness. 2000. «Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses». *Neurosci.Biobehav.Rev*. vol. 24, no 4, p. 485-501.
- Fricker, J. 2003. «Pain in Europe». Mundipharma International Ltd.
- Gerdle, B., J. Bjork, C. Henriksson et A. Bengtsson. 2004. «Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study». *J.Rheumatol*. vol. 31, no 7, p. 1399-1406.
- Green, C. R., et T. Hart-Johnson. 2010. «The adequacy of chronic pain management prior to presenting at a tertiary care pain center: the role of patient socio-demographic characteristics». *J Pain*. vol. 11, no 8, p. 746-754.
- Green, C. R., S. K. Ndao-Brumblay, A. M. Nagrant, T. A. Baker et E. Rothman. 2004. «Race, age, and gender influences among clusters of African American and white patients with chronic pain». *J.Pain*. vol. 5, no 3, p. 171-182.
- Greenspan, J. D., R. M. Craft, L. LeResche, L. Arendt-Nielsen, K. J. Berkley, R. B. Fillingim, M. S. Gold, A. Holdcroft, S. Lautenbacher, E. A. Mayer, J. S. Mogil, A. Z. Murphy et R. J. Traub.

2007. «Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report». *Pain*. vol. 132 Suppl 1, p. S26-S45.
- Guerriere, D. N., M. Choiniere, D. Dion, P. Peng, E. Stafford-Coyte, B. Zagorski, R. Banner, P. M. Barton, A. Boulanger, A. J. Clark, A. S. Gordon, M. C. Guertin, H. M. Intrater, S. M. Lefort, M. E. Lynch, D. E. Moulin, M. Ong-Lam, M. Racine, S. Rashid, Y. Shir, P. Taenzer et M. Ware. 2010. «The Canadian STOP-PAIN project - Part 2: What is the cost of pain for patients on waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities?». *Can.J.Anaesth.* vol. 57, no 6, p. 549-558.
- Gureje, O., G. E. Simon et M. Von Korff. 2001. «A cross-national study of the course of persistent pain in primary care». *Pain*. vol. 92, no 1-2, p. 195-200.
- Gureje, O., M. Von Korff, G. E. Simon et R. Gater. 1998. «Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care». *JAMA*. vol. 280, no 2, p. 147-151.
- Hardt, J., C. Jacobsen, J. Goldberg, R. Nickel et D. Buchwald. 2008. «Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States». *Pain Med.* vol. 9, no 7, p. 803-812.
- Hasselstrom, J., J. Liu-Palmgren et G. Rasjo-Wraak. 2002. «Prevalence of pain in general practice». *Eur.J.Pain*. vol. 6, no 5, p. 375-385.
- Hastie, B. A., J. L. Riley, III, M. E. Robinson, T. Glover, C. M. Campbell, R. Staud et R. B. Fillingim. 2005. «Cluster analysis of multiple experimental pain modalities». *Pain*. vol. 116, no 3, p. 227-237.
- Henderson, L. A., S. C. Gandevia et V. G. Macefield. 2008. «Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data». *Neuroimage*. vol. 39, no 4, p. 1867-1876.
- Hirsh, A. T., L. B. Waxenberg, J. W. Atchison, H. A. Gremillion et M. E. Robinson. 2006. «Evidence for sex differences in the relationships of pain, mood, and disability». *Journal of Pain*. vol. 7, no 8, p. 592-601.
- Holdcroft, A. 2007. «Integrating the dimensions of sex and gender into basic life sciences research: methodologic and ethical issues». *Gend Med.* vol. 4 Suppl B, p. S64-74.
- Holdcroft, A., et K. J. Berkley. 2006. «Sex and gender differences in pain and its relief». In *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, S. B. McMahon et M. Koltzenburg, p. 1181-1197. London, UK: Elsevier Churchill Livingstone.
- Hulley, S. B., S. R. Cummings, W. S. Browner, D. G. Grady et T. B. Newman. 2007. *Designing Clinical Research*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- International Association for the Study of Pain. 2010. «IASP Pain Terminology».
- Jensen, M. P., et P. Karoly. 2001. «Self-report scales and procedures for assessing pain in adults». In *Handbook of pain assessment*, D. C. Turk et R. Melzack, p. 15-34. New York: Guilford Press.

- Jensen, M. P., M. R. Moore, T. B. Bockow, D. M. Ehde et J. M. Engel. 2011. «Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review». *Archives of physical medicine and rehabilitation*. vol. 92, no 1, p. 146-160.
- Jensen, M. P., J. A. Turner, J. M. Romano et B. K. Lawler. 1994. «Relationship of pain-specific beliefs to chronic pain adjustment». *Pain*. vol. 57, no 3, p. 301-309.
- Jones, A., et R. Zachariae. 2002. «Gender, anxiety, and experimental pain sensitivity: an overview». *J Am Med.Womens Assoc*. vol. 57, no 2, p. 91-94.
- Josefson, D. 1997. «FDA insists on more women in drug trials». *BMJ*. vol. 315, no 7112, p. 833.
- Keogh, E., L. M. McCracken et C. Eccleston. 2006. «Gender moderates the association between depression and disability in chronic pain patients». *Eur.J Pain*. vol. 10, no 5, p. 413-422.
- Kerns, R. D., B. E. Thorn et K. E. Dixon. 2006. «Psychological treatments for persistent pain: an introduction». *Journal of clinical psychology*. vol. 62, no 11, p. 1327-1331.
- Kerr, S., G. Fairbrother, M. Crawford, M. Hogg, D. Fairbrother et K. E. Khor. 2004. «Patient characteristics and quality of life among a sample of Australian chronic pain clinic attendees». *Intern Med J*. vol. 34, no 7, p. 403-409.
- Kloda, L. A. 2007. «Use Google Scholar, Scopus and Web of Science for comprehensive citation tracking». *Evidence-Based Library and Information Practice*. vol. 2, no 3, p. 87-90.
- Komiyama, O., M. Kawara et A. De Laat. 2007. «Ethnic differences regarding tactile and pain thresholds in the trigeminal region». *J.Pain*. vol. 8, no 4, p. 363-369.
- Konvicka, J. J., T. A. Meyer, A. J. McDavid et C. R. Roberson. 2008. «Complementary/alternative medicine use among chronic pain clinic patients». *J.Perianesth.Nurs*. vol. 23, no 1, p. 17-23.
- Kronborg, C., G. Handberg et F. Axelsen. 2009. «Health care costs, work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients». *Eur.J.Health Econ*. vol. 10, no 1, p. 5-13.
- Lame, I. E., M. L. Peters, J. W. Vlaeyen, M. Kleef et J. Patijn. 2005. «Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity». *Eur.J.Pain*. vol. 9, no 1, p. 15-24.
- Lazarus, R. S., et S. Folkman. 1984. *Stress, Appraisal, and Coping*. New-Yorks: Springer Publication Company
- Leyshon, R. T. 2009. «Coping with chronic pain: current advances and practical information for clinicians». *Work*. vol. 33, no 3, p. 369-372.
- Lundstrom, J. N., J. Frasnelli, M. Larsson et T. Hummel. 2005. «Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli». *International Journal of Psychophysiology*. vol. 57, no 3, p. 181-186.

- Lynch, M. E., F. Campbell, A. J. Clark, M. J. Dunbar, D. Goldstein, P. Peng, J. Stinson et H. Tupper. 2008. «A systematic review of the effect of waiting for treatment for chronic pain». *Pain*. vol. 136, no 1-2, p. 97-116.
- Mailis-Gagnon, A., B. Yegneswaran, K. Nicholson, S. F. Lakha, M. Papagapiou, A. J. Steiman, D. Ng, T. Cohodarevic, M. Umana et M. Zurowski. 2007. «Ethnocultural and sex characteristics of patients attending a tertiary care pain clinic in Toronto, Ontario». *Pain Res.Manag.* vol. 12, no 2, p. 100-106.
- Manchikanti, L., R. M. Benyamin, S. Helm et J. A. Hirsch. 2009. «Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews and meta-analyses of randomized trials». *Pain Physician*. vol. 12, no 1, p. 35-72.
- Mantyselka, P., E. Kumpusalo, R. Ahonen, A. Kumpusalo, J. Kauhanen, H. Viinamaki, P. Halonen et J. Takala. 2001. «Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care». *Pain*. vol. 89, no 2-3, p. 175-180. >.
- Mantyselka, P. T., J. H. Turunen, R. S. Ahonen et E. A. Kumpusalo. 2003. «Chronic pain and poor self-rated health». *JAMA*. vol. 290, no 18, p. 2435-2442.
- Marcus, D. A. 2003. «Gender differences in chronic pain in a treatment-seeking population». *J Gend.Specif.Med.* vol. 6, no 4, p. 19-24.
- Meana, M. 1998. «The meeting of pain and depression: comorbidity in women». *Can.J.Psychiatry*. vol. 43, no 9, p. 893-899.
- Meana, M.; Cho, R.; DesMeules, M. 2004. «Chronic Pain: The Extra Burden on Canadian Women». *BMC.Womens Health*. vol. 4 Suppl 1, p. S17.
- Melzack, R. 1987. «The short-form McGill Pain Questionnaire». *Pain*. vol. 30, no 2, p. 191-197.
- Melzack, R. 1975. «The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods». *Pain*. vol. 1, no 3, p. 277-299.
- Melzack, R. 1993. «Pain: past, present and future». *Can J Exp Psychol*. vol. 47, no 4, p. 615-629.
- Melzack, R., et P. D. Wall. 1965. «Pain mechanisms: a new theory». *Science*. vol. 150, p. 971-979.
- Merkatz, R. (2009). Gender studies in product development : Historical Overview FDA U.S. food and drug administration.
- Merskey, H. 1986. «Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms». *Pain*. vol. Suppl, no 3, p. S1-S226.
- Merskey, H., et N. Bogduk. 1994. *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: IASP Press.
- Millar, W. J. 2001. «Patterns of use--alternative health care practitioners». *Health Rep*. vol. 13, no 1, p. 9-21.

- Millar, W. J. 1996. «La douleur chronique». *Rapports sur la sant, - Statistiques Canada - 82-003*. vol. 7, no 4, p. 51-58.
- Mogil, J. S. 2006. «Sex, gender and pain». In *Pain: Handbook of Clinical Neurology (Vol. 81)*, F. Cervero et T. S. Jensen, p. 325-341. Edinburgh: Elsevier.
- Mogil, J. S., et A. L. Bailey. 2010. «Sex and gender differences in pain and analgesia». *Progress in brain research*. vol. 186, p. 141-157.
- Moulin, D. E., A. J. Clark, M. Speechley et P. K. Morley-Forster. 2002. «Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia». *Pain Res.Manag.* vol. 7, no 4, p. 179-184.
- Mullersdorf, M., et I. Soderback. 2000. «The actual state of the effects, treatment and incidence of disabling pain in a gender perspective-- a Swedish study». *Disabil.Rehabil.* vol. 22, no 18, p. 840-854.
- Munce, S. E., et D. E. Stewart. 2007. «Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey». *Psychosomatics*. vol. 48, no 5, p. 394-399.
- Myers, C. D., J. L. Riley, III et M. E. Robinson. 2003. «Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain». *Clin.J Pain.* vol. 19, no 4, p. 225-232.
- Ndao-Brumblay, S. K., et C. R. Green. 2010. «Predictors of complementary and alternative medicine use in chronic pain patients». *Pain Med.* vol. 11, no 1, p. 16-24.
- Neville, A., R. Peleg, Y. Singer, M. Sherf et P. Shvartzman. 2008. «Chronic pain: a population-based study». *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. vol. 10, no 10, p. 676-680.
- Ng, K. F., S. L. Tsui et W. S. Chan. 2002. «Prevalence of common chronic pain in Hong Kong adults». *Clin.J.Pain.* vol. 18, no 5, p. 275-281.
- Nielsen, C. S., R. Staud et D. D. Price. 2009. «Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences». *J Pain.* vol. 10, no 3, p. 231-237.
- Niesters, M., A. Dahan, B. Kest, J. Zacny, T. Stijnen, L. Aarts et E. Sarton. 2010. «Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies». *Pain.* vol. 151, no 1, p. 61-68.
- Novy, D. M., D. V. Nelson, P. M. Averill et L. A. Berry. 1996. «Gender differences in the expression of depressive symptoms among chronic pain patients». *Clin.J Pain.* vol. 12, no 1, p. 23-29.
- Nyklicek, I., A. J. Vingerhoets et G. L. Van Heck. 1999. «Hypertension and pain sensitivity: effects of gender and cardiovascular reactivity». *Biol.Psychol.* vol. 50, no 2, p. 127-142.
- Ohayon, M. M., et A. F. Schatzberg. 2003. «Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population». *Arch.Gen.Psychiatry.* vol. 60, no 1, p. 39-47.
- Ospina, M., et C. Harstall (2002). Prevalence of chronic pain: an overview. Health Alberta et Assessment Wellness - Health Technology: 1-59 p

- Peng, P., M. Choiniere, D. Dion, H. Intrater, S. LeFort, M. Lynch, M. Ong, S. Rashid, G. Tkachuk et Y. Veillette. 2007. «Challenges in accessing multidisciplinary pain treatment facilities in Canada». *Can.J.Anaesth.* vol. 54, no 12, p. 977-984.
- Pinnow, E., P. Sharma, A. Parekh, N. Gevorkian et K. Uhl. 2009. «Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA». *Womens Health Issues.* vol. 19, no 2, p. 89-93.
- Popescu, A., L. LeResche, E. L. Truelove et M. T. Drangsholt. 2010. «Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review». *Pain.* vol. 150, no 2, p. 309-318.
- Price, D. D., P. A. McGrath, A. Rafii et B. Buckingham. 1983. «The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain». *Pain.* vol. 17, no 1, p. 45-56.
- Rainville, P., J. S. Feine, M. C. Bushnell et G. H. Duncan. 1992. «A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain». *Somatosens.Mot.Res.* vol. 9, no 4, p. 265-277.
- Ramage-Morin, P. L., et H. Gilmour (2010). Chronic pain at ages 12 to 44. Ottawa, Statistics Canada
- Rasakham, K., et L. Y. Liu-Chen. 2011. «Sex differences in kappa opioid pharmacology». *Life sciences.* vol. 88, no 1-2, p. 2-16.
- Rashid, S., et B. D. Dick. 2009. «Factors associated with chronic noncancer pain in the Canadian population». *Pain Res.Manag.* vol. 14, no 6, p. 454-460.
- Riley, J. L., III, M. E. Robinson, E. A. Wise, C. D. Myers et R. B. Fillingim. 1998. «Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis». *Pain.* vol. 74, no 2-3, p. 181-187.
- Riley, J. L., III, M. E. Robinson, E. A. Wise et D. D. Price. 1999. «A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle». *Pain.* vol. 81, no 3, p. 225-235.
- Riley, J. L., M. E. Robinson, J. B. Wade, C. D. Myers et D. D. Price. 2001. «Sex differences in negative emotional responses to chronic pain». *J.Pain.* vol. 2, no 6, p. 354-359.
- Rollman, G. B., J. Abdel-Shaheed, J. M. Gillespie et K. S. Jones. 2004. «Does past pain influence current pain: biological and psychosocial models of sex differences». *Eur.J.Pain.* vol. 8, no 5, p. 427-433.
- Rustoen, T., A. K. Wahl, B. R. Hanestad, A. Lerdal, S. Paul et C. Miaskowski. 2004. «Gender differences in chronic pain--findings from a population-based study of Norwegian adults». *Pain Manag.Nurs.* vol. 5, no 3, p. 105-117.
- Sa, K. N., A. F. Baptista, M. A. Matos et I. Lessa. 2008. «Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil». *Pain.* vol. 139, no 3, p. 498-506.
- Schopflocher, D., H. Borowski, C. Harstall, D. Juzwishin, M. Ospina et P. Taenzer (2003). Chronic Pain in Alberta: A Portrait from the 1996 National Population Health Survey and the 2001

- Canadian Community Health Survey. Edmonton, Alberta, Canada, Health Surveillance, Alberta Health: 1-26 p
- Sherman, J. J., et L. LeResche. 2006. «Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review». *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* vol. 291, no 2, p. R245-R256.
- Simone, D. A., T. K. Baumann et R. H. LaMotte. 1989. «Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin». *Pain.* vol. 38, no 1, p. 99-107.
- Smith, B. H., A. M. Elliott, W. A. Chambers, W. C. Smith, P. C. Hannaford et K. Penny. 2001. «The impact of chronic pain in the community». *Fam.Pract.* vol. 18, no 3, p. 292-299.
- Smith, B. H., et N. Torrance. 2011. «Management of chronic pain in primary care». *Current opinion in supportive and palliative care.* vol. 5, no 2, p. 137-142.
- Smith, Y. R., C. S. Stohler, T. E. Nichols, J. A. Bueller, R. A. Koeppe et J. K. Zubietta. 2006. «Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women». *J.Neurosci.* vol. 26, no 21, p. 5777-5785.
- Soares, J. J., et B. Jablonska. 2004. «Psychosocial experiences among primary care patients with and without musculoskeletal pain». *Eur.J.Pain.* vol. 8, no 1, p. 79-89.
- Staal, J. B., J. Rainville, J. Fritz, W. van Mechelen et G. Pransky. 2005. «Physical exercise interventions to improve disability and return to work in low back pain: current insights and opportunities for improvement». *Journal of occupational rehabilitation.* vol. 15, no 4, p. 491-505.
- Stubbs, D., E. Krebs, M. Bair, T. Damush, J. Wu, J. Sutherland et K. Kroenke. 2010. «Sex Differences in Pain and Pain-Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain». *Pain Med.* vol. 11, no 2, p. 232-239.
- Sullivan, M. J. L., S. Bishop et J. Pivik. 1995. «The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation». *Psychological Assessment.* vol. 7, p. 524-532.
- Taxonomy, Task Force on. 1994. *Classification of chronic pain*, 2nd. Seattle: IASP Press.
- Tousignant-Laflamme, Y., P. Rainville et S. Marchand. 2005. «Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect». *Journal of Pain.* vol. 6, no 6, p. 341-347.
- Tsang, A., M. Von Korff, S. Lee, J. Alonso, E. Karam, M. C. Angermeyer, G. L. Borges, E. J. Bromet, K. Demyttenaere, G. de Girolomo, R. de Graaf, O. Gureje, J. P. Lepine, J. M. Haro, D. Levinson, M. A. Oakley Browne, J. Posada-Villa, S. Seedat et M. Watanabe. 2008. «Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders». *J.Pain.* vol. 9, no 10, p. 883-891.
- Turk, D. C., et A. Okifuji. 1999. «Does sex make a difference in the prescription of treatments and the adaptation to chronic pain by cancer and non-cancer patients?». *Pain.* vol. 82, no 2, p. 139-148.

- Turner, J. A., M. P. Jensen et J. M. Romano. 2000. «Do beliefs, coping, and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain?». *Pain*. vol. 85, no 1-2, p. 115-125.
- Unruh, A. M. 1996. «Gender variations in clinical pain experience». *Pain*. vol. 65, no 2-3, p. 123-167.
- Unruh, A. M., J. Ritchie et H. Merskey. 1999. «Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies?». *Clin.J.Pain*. vol. 15, no 1, p. 31-40.
- Vallerand, A. H., et R. C. Polomano. 2000. «The relationship of gender to pain». *Pain Manag.Nurs*. vol. 1, no 3 Suppl 1, p. 8-15.
- Van Den Kerkhof, E. G., W. M. Hopman, T. E. Towheed, T. P. Anastassiades et D. H. Goldstein. 2003. «The impact of sampling and measurement on the prevalence of self-reported pain in Canada». *Pain Res.Manag*. vol. 8, no 3, p. 157-163.
- Veillette, Y., D. Dion, N. Altier et M. Choiniere. 2005. «The treatment of chronic pain in Quebec: a study of hospital-based services offered within anesthesia departments». *Can.J.Anaesth*. vol. 52, no 6, p. 600-606.
- Victora, C. G., S. R. Huttly, S. C. Fuchs et M. T. Olinto. 1997. «The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach». *Int J Epidemiol*. vol. 26, no 1, p. 224-227.
- Ward, M. M. 2007. «Interpreting measurements of physical function in clinical trials». *Annals of the rheumatic diseases*. vol. 66 Suppl 3, p. iii32-34.
- Ware, J. E., Jr., M. Kosinski et J. E. Dewy (2001). How to Score Version 2 of the SF-36 Health Survey (Standard and Acute Forms), Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated
- Watkins, E. A., P. C. Wollan, L. J. Melton, III et B. P. Yawn. 2008. «A population in pain: report from the Olmsted County health study». *Pain Med*. vol. 9, no 2, p. 166-174.
- Weir, R., G. Browne, E. Tunks, A. Gafni et J. Roberts. 1996. «Gender differences in psychosocial adjustment to chronic pain and expenditures for health care services used». *Clin.J.Pain*. vol. 12, no 4, p. 277-290.
- Wiesenfeld-Hallin, Z. 2005. «Sex differences in pain perception». *Gend.Med*. vol. 2, no 3, p. 137-145.
- Wizemann, M. T., et M. L. Pardue. 2001. *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington: National Academy Press.
- Woolf, C. J. 2010. «What is this thing called pain?». *The Journal of clinical investigation*. vol. 120, no 11, p. 3742-3744.
- Yeo, S. N., et K. H. Tay. 2009. «Pain prevalence in Singapore». *Ann.Acad.Med.Singapore*. vol. 38, no 11, p. 937-942.